

ANWENDUNG DER CLUSTERANALYSE
ZUR TIEREXPERIMENTELLEN KLASSIFIZIERUNG
VON PSYCHOTROPEN SUBSTANZEN
EIN VERSUCH ZUR OPTIMIERUNG DES
PSYCHOPHARMAKOLOGISCHEN SCREENINGS

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

der

Abteilung für Biologie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

Andreas Fuchs
Darmstadt/Hessen

Bochum 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546403_0024

ANWENDUNG DER CLUSTERANALYSE ZUR TIEREXPERIMENTELLEN
KLASSIFIZIERUNG VON PSYCHOTROPEN SUBSTANZEN.
EIN VERSUCH ZUR OPTIMIERUNG DES PSYCHOPHARMAKOLOGISCHEN
SCREENINGS

D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

der

Abteilung für Biologie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

Andreas Fuchs
Darmstadt/Hessen

Bochum 1979



Inhaltsverzeichnis

1.	<u>Zusammenfassung</u>	1
2.	<u>Einleitung</u>	3
3.	<u>Methoden</u>	9
3.1.	<u>Versuchsbedingungen (Planung u. Durchführung)</u>	9
3.2	<u>Auswertungsmethoden</u>	11
3.2.1	Aufbereitung der Daten, Wirksamkeitsvergleich nach FINNEY	13
3.2.2	Clusteranalyse	20
3.3	<u>Verwendete Psychopharmaka, Einteilung aus klinischer Sicht</u>	23
4.	<u>Ergebnisse</u>	31
4.1	<u>Erstellung der relativen Wirksamkeitsspektren</u>	31
4.2	<u>Klassifizierung der Substanzen mittels der Clusteranalyse</u>	34
4.3	<u>Vergleich zweier verschiedener Clusterverfahren</u>	38
4.4	<u>Verwendung der Clusteranalyse zur Optimierung des Screenings</u>	41
4.4.1	Klassifizierung der Versuche anhand ihrer Korrelation, Auswahl der Tierversuche zu einem Screening-Block	41

4.4.2	Überprüfung der Auswahl von Tierversuchen durch Vergleich zwischen präklinischer und klinischer Klassifikation	45
5.	<u>Diskussion</u>	52
5.1.	<u>Klassifikation der psychotropen Substanzen anhand tierexperimenteller Daten</u>	52
5.2	<u>Brauchbarkeit der Clusteranalyse für die retrospektive Optimierung von Screening - Verfahren</u>	56
5.3	<u>Anwendungsmöglichkeiten des Wirksamkeitsvergleichs und der Clusteranalyse im tierexperimentellen Screening</u>	61
6.	<u>Methoden- und Tabellenanhang</u>	69
6.1.	<u>Pharmakologische Methoden</u>	69
6.1.1	Tiermaterial und -haltung	69
6.1.2	Methodenbeschreibung	70
6.1.3	Material- u. Geräteliste	82
6.1.4	Substanzen	82
6.2.	<u>Tabellenanhang</u>	83
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	85
8.	<u>Lebenslauf</u>	103

1. Zusammenfassung

Es wird geprüft, ob durch die Clusteranalyse die präklinische, tierexperimentelle Klassifikation von ZNS-aktiven Substanzen erleichtert wird und ob es möglich ist, damit die Versuche mit der größten Aussage für die Klassifikation auszuwählen (retrospektive Optimierung des Screenings). Als Auswahlkriterium wird die hohe Paarweise-Korrelation der Versuchsergebnisse und die danach erfolgte Klassifizierung zu Clustern (Gruppen) verwendet.

Für die Analyse werden Daten aus Tierexperimenten mit 15 unterschiedlichen psychotropen Substanzen herangezogen (Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquillizer, Hypnotika und Antihistaminika). In 22 verschiedenen Screening-Versuchen wird für jede Substanz eine mittlere effektive Dosis ermittelt (ED_{50}). Für die Bestimmung der ED_{50} -Werte aus quantitativen Daten wird eine einfache Auswertungsmethode erarbeitet (Transformation der quantitativen in alternativen Daten). Das Ziel ist die Abschätzung der Wirkungsstärke der Neuroleptika und die Differenzierung der Antidepressiva gegen die übrigen Substanzgruppen. Hierzu werden die Wirkungsspektren der Substanzen verglichen, indem die relative Wirkungsstärke zu Chlorpromazin (Aktivitätsquotient = $\frac{ED_{50} \text{ Chlorpromazin}}{ED_{50} \text{ Prüfsubstanz}}$) als Basis für die Clusteranalyse dargestellt wird. Dieses rechnerische Verfahren ermöglicht einen "Ähnlichkeitsvergleich" aller analysierten Daten, indem es die Beziehungen zwischen den einzelnen Substanzen verdeutlicht; Einzeldaten werden somit zu einer zusammenfassenden Aussage verarbeitet. Auf der Basis dieser 22 Aktivitätsquotienten lassen sich bestimmte Substanzcluster bilden, deren Zusammengehörigkeit untersucht wird; Vor- und Nachteile dieses Vorgehens werden diskutiert.

Die vorhandenen Daten werden in verschiedenen Clusteranalyseverfahren analysiert. Dabei zeigt sich, daß schon sehr einfache Programme der Clusteranalyse nützliche Informationen beim Aufstellen von Wirkungsspektren vermitteln.

Es wird der Versuch unternommen, mittels der Clusteranalyse, die Gesamtzahl der Versuche zu reduzieren und die Teste zu eruieren, die im Hinblick auf die vorgegebene Klassifikation die größte Aussage liefern. Dieser Versuch kann als erfolgreich angesehen werden. In der Endstufe der Optimierung lassen sich fünf Versuche herausfiltrieren, mit denen eine gute präklinische Klassifikation aufgebaut werden kann. Diese Klassifikation zeigt sogar bessere Übereinstimmung mit der klinischen Einteilung als die auf den Ausgangsdaten aller 22 Teste basierende Klassifikation. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Ergebnisse der Clusteranalyse keine kategorische Aussage darstellen, sondern nur eine Gruppierung von Merkmalen, die Erleichterung für die Dateninterpretation bringt.

Die Anwendbarkeit der Clusteranalyse im frühen Screening-Stadium wird diskutiert. Es wird angeregt, dieses Verfahren wegen seiner Anschaulichkeit in Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten anzuwenden. Ihre Anwendungsmöglichkeiten für das tierexperimentelle Screening werden diskutiert.

2. Einleitung

Die Interpretation tierexperimenteller Befunde als Grundlage zur Erprobung neuer psychotroper Substanzen in der Klinik ist nicht ohne Vorbehalte möglich. Die Schwierigkeiten, die bei der Voraussage der klinischen Wirksamkeit von Psychopharmaka anhand tierexperimenteller Daten auftreten, und die Möglichkeiten, ihnen durch umfangreiche Untersuchungen zu begegnen, sind von mehreren Autoren beschrieben worden (LIM et al. 1956, CERLETTI 1959, JANSSEN 1961, ZETLER 1963, BENTE 1969b, HOFFMEISTER 1969a, WOLFRATH-RIBBENTROP und SCHAUMANN 1969, LOEW 1971, DALEVA et al. 1972, MØLLER NIELSEN 1974, KREISKOTT 1974, HOFFMEISTER und WUTTKE 1975, KOSTOWSKI 1976, SPENCER 1976).

Die Autoren begründen die Schwierigkeit, tierexperimentelle relevante Modelle für psychische Krankheiten beim Menschen zu entwerfen, mit mangelndem Wissen über die pathophysiologischen Grundlagen dieser Krankheiten. Adäquate ZNS-Störungen sind bei Tieren nicht vorzufinden und die anatomischen und funktionellen Unterschiede im ZNS-Aufbau, die zwischen Tieren und Menschen bestehen, schränken zusätzlich die Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den Menschen ein.

Trotz dieser Vorbehalte, ist es in der Praxis notwendig, aus tierexperimentellen Befunden von neuen Substanzen auf deren potentielle psychotrope Wirkung in der Klinik zu extrapolieren.

Der bis jetzt beschrittene Weg auf der Suche nach neuen Arzneimitteln besteht darin, das Spektrum von Effekten, die am Tier durch Einwirkung neuer Substanzen verursacht werden, mit demjenigen bekannter

Psychopharmaka in Beziehung zu setzen. Für Vergleiche werden Veränderungen tierischen Verhaltens, elektrophysiologische Parameter, weiterhin Änderungen im ZNS-Stoffwechsel, Änderungen der Toxizität und vegetativer Reaktionen sowie Versuche in vitro an isolierten Organen herangezogen und die Einzeleffekte im Zusammenhang interpretiert.

Die tierexperimentelle Prüfung von neuen Substanzen kann nicht die klinische Wirkung endgültig voraussagen. Sie hat vielmehr eine vorbereitende Rolle, stellt einen unumgänglichen Sicherheitsfaktor dar und ergibt empirisch begründete Hinweise auf bestimmte Wirkqualitäten.

Nur eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auf mehreren Fachgebieten kann zur Entdeckung von Substanzen mit grundsätzlich neuen Wirkungsmechanismus und damit neuen Therapien führen (KRANZ 1969, SELBACH 1969). Insbesondere ist eine Zusammenarbeit in der experimentellen und der klinischen Psychopharmakologie notwendig (HARING 1964, BENTE 1969 b, COPER et al. 1969, BENKERT und HIPPIUS 1975, HEIMANN 1975, VAN RIEZEN et al. 1975, SPENCER 1976).

Die Prüfung von neuen Substanzen beginnt in der Regel mit einfachen pharmakologischen Untersuchungen. Diese als Screening bezeichnete erste Untersuchung hat das Ziel, aus einer großen Zahl neuer Verbindungen die Substanz zu ermitteln, für die aufgrund ihres Wirkungsprofils und ihrer therapeutischen Breite eine eingehende pharmakologische Prüfung aussichtsreich erscheint. Da nur eine kleine Anzahl von Substanzen in die engere Wahl für eine therapeutische Anwendung kommt, ist es notwendig, den Prüfaufwand auf dieser Stufe möglichst gering zu halten (BROCK und SCHNEIDER 1964).

Nicht zuletzt auch ethische Überlegungen sprechen dafür, die Zahl der Tiere für Screening-Versuche möglichst auf ein Minimum zu beschränken.

Man beginnt in der Regel mit einer akuten Toxizitätsprüfung und einer Reihe von Beobachtungstesten an Nagern. Danach werden Versuche an verschiedenen Spezies und an isolierten Organen durchgeführt, um das Wirkungsprofil, die Haupt- und Begleitwirkung sowie den Therapeutischen Index zu ermitteln, der die notwendige Information über das Verhältnis der therapeutischen zur toxischen Wirkung liefert (BROCK und GEKS 1951, BROCK und SCHNEIDER 1961, FORTH 1977).

In der Psychopharmakologie werden für die präklinische Klassifikation Wirkungsspektren erstellt, um vergleichend Qualität und Quantität von Einzelwirkungen wiederzugeben. Da bei einem Vergleich der Wirkungsspektren mehrerer Substanzen in verschiedenen Versuchen eine Vielzahl von Daten anfällt, ist es notwendig, spezielle Darstellungsmethoden und mathematische Verfahren zur Klassifizierung anzuwenden.

Die am meisten angewandte Darstellungsmethode ist die Zusammenstellung der Wirkungen in tabellarischer Form, wobei die Wirkung der Standardstoffe und die des untersuchten Präparates anhand der wirksamen Dosen verglichen werden. Eine andere Darstellungsmöglichkeit um Einzelbefunde als komplexe Wirkung darzustellen, zeigt sich in den von ZETLER (1963), RANDALL und KAPPELL (1973) sowie in den von SPENCER (1976) verwendeten Histogrammen.

Auch durch die von HOFFMEISTER (1969b) und JANSSEN (1970) benutzte Symboltabelle wird die Interpretation der Befunde erleichtert, indem die Qualität durch die Anzahl dieser Symbole wiedergegeben wird.

Wie STILLE (1966) und JANSSEN et al. (1965) gezeigt haben, können unter Verwendung spezieller Darstellungsmethoden gemeinsame Eigenschaften der Substanzen im Tierexperiment besser erkannt und daraus Hinweise für die präklinische Klassifikation gewonnen werden. So können durch Eintragung von ED_{50} -Werten und deren Vertrauensbereichen in ein Koordinatensystem Substanzgruppen voneinander abgegrenzt werden.

Die Erstellung von Wirkungsspektren anhand der relativen Aktivität der Substanzen wurde von LOEW und TAESCHLER (1968) beschrieben. Die Methode erlaubt, Wirkungen mehrerer Substanzen mit der Wirkung einer Basissubstanz zu vergleichen.

HONMA et al. (1974) bildeten bei einer Untersuchung potentieller Neuroleptika Aktivitätsquotienten zur Basis Chlorpromazin oder relativierten die Wirkung von Substanzen durch Beziehen ihrer Eigenwirkung in einer Reihe von Versuchen auf einen Basistest (Apomorphin-Antagonismus). Dadurch erlangt dieser Test eine besondere Bedeutung. Die Wirkungsqualität einer Substanz wird durch die Relation der Einzelwirkung zu der Hauptwirkung (Basistest) beschrieben. Wenn die Apomorphin-antagonistische Wirkung der Neuroleptika als Modell für die antipsychotische Wirkung angenommen wird, so läßt sich die Relation anderer Wirkungen zu der Hauptwirkung der Neuroleptika berechnen. BENEŠOVÁ und NÁHUNEK (1971), STILLE und WHITE (1971)

bzw. VINAŘ und KRŠIAK (1974) gehen noch einen Schritt weiter. Sie benutzen relative Aktivitätsquotienten beim Vergleich mehrerer Psychopharmaka und leiten darüber hinaus die Korrelation zwischen tierexperimentellen und klinischen Befunden ab, wodurch interessante Zusammenhänge sichtbar werden.

Die Entwicklung der EDV eröffnete die Möglichkeit, aus den im Tierexperiment gefundenen Ergebnissen eine immer sicherere und schnellere präklinische Klassifikation der psychotropen Substanzen durchzuführen. Wie bei LEWI (1976a), LEWI et al. (1976 b, 1976 c), BOCK et al. (1976) und POLLOCK (1977) können durch den Einsatz von speziellen Rechenverfahren neue Erkenntnisse gewonnen werden und die präklinische Klassifikation von Psychopharmaka kann leichter erstellt werden. Unter dem Begriff "spezielle Rechenverfahren" sind die "Spektral mapping"-Technik (eine Spezialanwendung der Hauptkomponentenanalyse), die Diskriminanzanalyse und die Clusteranalyse gemeint.

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die präklinische Klassifikation von ZNS-aktiven Substanzen zu erleichtern und einen Screening-Block zu finden, in dem die Substanzen mit neuroleptischer Wirkung vorwiegend quantitativ in Hinsicht auf ihre neuroleptische Wirkungsstärke geprüft werden, während antidepressiv wirkende Stoffe erkannt und durch weitere Versuche analysiert werden (z. B. evozierte Potentiale am Kaninchen, BOCK et al. 1976, POLLOCK 1977).

Dabei werden Daten aus Experimenten mit 15 Standardsubstanzen in je 22 Testen wie folgt analysiert:

- A. Aufbereitung der Daten zur Klassifikation (Transformation zu "Alternativdaten" sowie Wirksamkeitsvergleich nach FINNEY 1971)

- B. Erstellung der Wirkungsspektren und der präklinischen Klassifikation (Clusteranalyse BMDP-2M, Clusteranalyse LEADER nach SPÄTH 1975)
- C. Auswahl der notwendigen Modelle zur Klassifikation von Neuroleptika in Bezug auf ihre Stärke und ihre Trennung von Antidepressiva (AD). Es sollen potentielle AD erkannt und zur Weiterprüfung vorgeschlagen werden. Die Auswahl der Modelle wird als retrospektive Optimierung des Screenings bezeichnet.
- D. Überprüfung der Auswahl von Tierexperimenten zu Screening-Blöcken (Gegenüberstellung der präklinischen Klassifikation und der klinischen Klassifikation von Standardsubstanzen).

3. Methoden

3.1. Versuchsbedingungen (Planung und Durchführung)

Der komplexe Charakter dieser Studie verlangt eine Datenauswahl, die dem Ziel der pharmakologischen Untersuchungen einerseits und den Voraussetzungen der benutzten Auswertungsmethoden andererseits angepaßt ist.

Die hier benutzten 22 Tests (Tab. I, ausführliche Methodenbeschreibung sowie die entsprechenden Literaturzitate sind im Anhang aufgeführt) mit 15 Standardsubstanzen wurden nicht speziell für diese Arbeit durchgeführt, sondern lagen als auswertbares Material bereits vor.

Test Nummer	Kurzbezeichnung	Tierart	Test Nummer	Kurzbezeichnung	Tierart
1	Spontanmotilität	M	12	Amphetamin-Stereotypen	R
2	Hot Plate	M	13	Tryptamin-Stereotypen	R
3	Cardiazol-Antagonismus	M	14	Nikotin-Antagonismus	M
4	Strychnin-Antagonismus	M	15	Pilocarpin-Salivation	M
5	Rotarod Maus	M	16	Conditioned Avoidance	R
6	Rotarod Ratte	R	17	Elektr. induzierte Aggression	M
7	Chimney Test	M	18	Katalepsie " ≤ 6 "	R
8	Open Field	R	19	Katalepsie " ≥ 4 "	
9	Lochplatte-Neugier	M	20	L-Noradrenalin-Antagonismus	R
10	Lochplatte-Motilität		21	Ptoxis " ≤ 4 "	R
11	Apomorphin-Stereotypen	R	22	Ptoxis " $= 0$ "	

R = Ratte
M = Maus

] ermittelt am gleichen Tiermaterial
und zur gleichen Zeit

Tabelle I: Methodenübersicht (genaue Beschreibung im Anhang S. 69)

Die Versuche wurden in den Jahren 1972 - 1976 durchgeführt. Die Daten stammen entweder aus einem pharmakologischen Screening oder aus weitergehenden Untersuchungen von psychotropen Substanzen, die in der Absicht vorgenommen wurden, alle verwendeten Untersuchungen in die Analyse einzubeziehen. Eine gemeinsame Auswertung der Daten konnte vorgenommen werden, da die Versuche nach standardisierten Methoden unter Standardbedingungen von den gleichen Mitarbeitern durchgeführt wurden. Bestimmte methodische, technische und statistische Bedingungen zwangen jedoch zum Verzicht auf die Auswertung einiger Versuche, so z.B. bei in vitro Versuchen auf die Interaktion mit biogenen Aminen an isolierten Organen und bei in vivo Versuchen auf Tests wie Bronchospasmus am Meerschweinchen, Antireserpinwirkung, Amphetamin-Potenzierung, Oxotremorinantagonismus, Hexobarbitalschlafzeit und akute Toxizität an der Maus, obwohl diese Versuche wichtige Bestandteil eines ZNS-Screenings sind.

Von vornherein wurde auf Versuche verzichtet, die im Rahmen einer Screening-Untersuchung zu aufwendig waren. So wurden z. B. Methoden wie Lernversuche nach Skinner oder komplizierte Verhaltenstests wie die durch elektrische Stimulation im Hypothalamus induzierte Aggression bei Katzen nicht in der Studie berücksichtigt. Diese Versuche haben zwar für die Differenzierung von psychotropen Substanzen große Bedeutung, werden jedoch aufgrund des hohen Aufwandes erst im späteren Stadium der Untersuchungen angewendet.

In der Untersuchung wurde eine einheitliche orale Verabreichung (Substanzen in 1%iger Tyloselösung gelöst) gewählt. Eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde den Tieren 0,1 ml Substanzlösung pro 10 g Körpergewicht verabreicht. Kontrolltiere bekamen nur Tyloselösung.

Die Substanzen wurden unter dem Gesichtspunkt ausgewählt, daß die Klassifikation anhand der Clusteranalyse durch die bekannte klinische

Einteilung der Psychopharmaka überprüft werden konnte (siehe auch 5.1.1). Es wurden folgende Substanzgruppen berücksichtigt:

1. Neuroleptika
2. Antidepressiva (Thymoleptika)
3. andere ZNS-aktive Substanzen

Die klinische Aufteilung der verschiedenen Substanzen wird in 3.3 vorgestellt.

3.2

Auswertungsmethoden

Ziel der Auswertung ist es, die Aktivität der psychotropen Substanzen so darzustellen, daß ein Vergleich zwischen präklinischer und klinischer Klassifikation durchgeführt werden kann. Dazu bedarf es einer Aufarbeitung der ausgewählten Daten für die sich anschließende Klassifikation. Die Aufarbeitung umfaßt im ersten Abschnitt eine Umwandlung der vorhandenen Daten, so daß eine einheitliche Auswertung möglich ist. Grundsätzlich fallen im pharmakologischen Experiment zwei Arten von Versuchsdaten an: quantitative und alternative.

Bei der Ermittlung und Charakterisierung der Wirkung von Pharmaka in der tierexperimentellen Pharmakologie aufgrund von alternativen Daten ist die Angabe derjenigen Dosis am gebräuchlichsten, bei der 50 % der Individuen die erwartete Wirkung zeigen. Sie wird als ED_{50} (ED = effektive Dosis) bezeichnet. Zur Ermittlung der ED_{50} -Werte können verschiedene mathematische Verfahren verwendet werden. Die bekanntesten sind die Logit-

und die Probitanalyse. Da beide Verfahren bei Computeranwendung ungefähr den gleichen Rechenaufwand verlangen und trotz verschiedener Grundkonzepte zu ähnlichen Ergebnissen führen, ist die Frage, welche der beiden Methoden vorteilhafter ist, von untergeordneter Bedeutung (FINK und HUND 1965; BROCK und SCHNEIDER 1966; BAUER 1979; siehe aber auch BERKSON 1944; DRUCKREY 1953). Die in den letzten Jahren für die Darstellung von Dosis-Wirkungsbeziehungen oft benutzte Probitanalyse wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet.

Da es einerseits nicht sinnvoll ist, ein Screening-Verfahren ausschließlich mit quantitativen Daten durchzuführen und andererseits bei vielen Versuchen Daten nur alternativ zu erheben sind, sucht man nach Lösungen, die eine einheitliche Auswertung der beiden Datenarten zulassen. Wie mehrere Autoren (KRAUSHAAR 1953; BROCK und SCHNEIDER 1961; JANSSEN 1961; BARZAGHI et al. 1973; LASSEN et al. 1975) beschrieben haben, ist es bei einigen Versuchen vorteilhaft, die Messungen quantitativ vorzunehmen, die Auswertung jedoch über Alternativkriterien (ja - nein) anhand von Grenzwerten durchzuführen. Der Verlust der Genauigkeit der Daten muß dabei in Kauf genommen werden. Die Umwandlung von quantitativen in alternative Daten ermöglicht den Vergleich aller erhobenen Daten mit dem gleichen Verfahren und zwar anhand des Wirksamkeitsvergleichs nach FINNEY (1971). Die im Wirksamkeitsvergleich ermittelten Aktivitätsquotienten der untersuchten Substanzen ergeben Wirksamkeitsspektren, die mittels der Clusteranalyse in Gruppen (Cluster) unterteilt werden. Das Ergebnis der Clusteranalyse stellt ein Ähnlichkeitsdendrogramm (Verzweigungsbaum) von Substanzen dar, das einer Interpretation bedarf.

3.2.1 Aufbereitung der Daten, Wirksamkeitsvergleich nach FINNEY

Zur Umwandlung von quantitativen in alternative Daten ist das Festlegen von Grenzwerten notwendig. In den meisten Arbeiten werden Erfahrungswerte zur Festlegung von Grenzwerten benutzt. Als Beispiel kann die Arbeit von KRAUSHAAR (1953) herangezogen werden:

In Vorversuchen wurde eine mittlere Reaktionszeit von Mäusen auf einen Wärmestrahlel ermittelt ($3,4 \pm 0,7$ sec.). Als Grenzwert wurde eine Reaktionszeit von 7 sec. festgelegt und die Reaktionen, die länger dauerten, wurden als Analgesie gewertet.

Es ist nicht immer möglich, umfangreiche Vorversuche durchzuführen, ebenso ist die Übernahme von Erfahrungswerten aus der Literatur oft nicht möglich, insbesondere dann nicht, wenn anderes Tiermaterial oder ein anderer Versuchsaufbau verwendet wird. Deshalb wurde zur Ermittlung von Grenzwerten eine eigene Methode erarbeitet.

Der Grenzwert (G) berechnet sich aus dem arithmetischen Mittelwert (MW) und aus der Streuung (Standardabweichung des Mittelwertes = SA) der Kontrollgruppe, die zu dem jeweiligen Versuch gehört. Wenn in der mit Substanz behandelten Gruppe eine Wirkungsverstärkung auftritt, wird der Grenzwert durch die Addition der zweifachen Standardabweichung zu dem Mittelwert der Kontrollgruppe ermittelt, bei einer Hemmung wird die doppelte Standardabweichung von dem MW der Kontrolle subtrahiert. Ein Beispiel für die Transformation von quantitativen in alternative Daten mit Hilfe eines Grenzwertes für die hemmende Wirkung von Cyproheptadin auf die durch Pilocarpin induzierte Salivation bei Mäusen zeigt die Tabelle II.

Salivationsfläche (cm²) in 20 min

n	Kontrolle	Dosen der Testsubstanz - Cyproheptadin in mg/kg p.o.								
		0.31	0.63	1.25	2.50	5.00	10.00	20.00	40.00	
1	25.20	20.40	19.20	9.20	8.00	<u>4.40</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	quantitative Daten
2	21.20	16.80	16.80	23.60	16.00	<u>6.40</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
3	9.60	19.20	16.40	22.80	13.20	<u>0.80</u>	8.00	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
4	21.60	25.60	28.40	14.00	<u>0.0</u>	<u>4.40</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
5	21.20	22.00	11.20	21.60	<u>4.40</u>	<u>3.20</u>	<u>0.80</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
6	7.60	10.80	<u>6.00</u>	9.20	<u>4.00</u>	<u>2.00</u>	<u>0.0</u>	<u>0.40</u>	<u>0.0</u>	
7	23.20	15.20	25.20	<u>6.00</u>	<u>0.0</u>	<u>3.20</u>	<u>2.40</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
8	16.80	24.80	13.60	12.80	10.00	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>2.80</u>	<u>0.0</u>	
9	23.20	24.80	8.40	10.00	10.00	13.20	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
10	20.00	13.60	17.20	25.60	14.00	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	<u>0.0</u>	
N	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	alternative Daten
$\bar{X}$	18.96	19.32	16.24	15.48	7.96	3.75	1.12	0.32	0.0	
s	5.91	5.13	6.97	7.21	5.70	3.91	2.54	0.88	0.0	
G	7.1									
N/R	10/0	10/0	10/1	10/1	10/4	10/9	10/9	10/10	10/10	

Tabelle II: Beispiel einer Transformation von quantitativen in alternative Daten. Hemmung der Pilocarpin-Salivation Maus ♂

Es wird die Zahl der Tiere in der Gruppe gesucht, deren Salivation einen Grenzwert (G) unterschreitet. Der Grenzwert, ab dem die Salivation als gehemmt gilt (in der Tab. unterstrichen), wird durch Subtraktion der doppelten Standardabweichung des Mittelwerts ($2 \times 5.91 = 11.82$) von dem Mittelwert der Kontrollgruppe ($18.96 - 11.82 = 7.1 = G$) ermittelt.

N - Anzahl der Tiere

S - Standardabweichung des $\bar{X}$

R - Anzahl der Reaktionen

$\bar{X}$ - arithmetischer Mittelwert

G - Grenzwert bei einer Hemmung

Zur Wahl des Wirksamkeitsvergleichs nach FINNEY 1971, haben folgende Überlegungen geführt: jede Probitgerade kann durch den jeweiligen ED_{50} -Wert und durch ihre Steigung charakterisiert werden, wobei zwei Geraden mit gleicher Steigung durch Bildung des Aktivitätsquotienten

$$AQ = \frac{ED_{50} \text{ Standardsubstanz}}{ED_{50} \text{ untersuchte Sub.}} \quad \text{direkt verglichen werden.}$$

Um den Vergleich von Geraden trotz unterschiedlicher Steigung über einen Aktivitätsquotienten durchzuführen, ist es notwendig, vom Modell paralleler Probitgeraden auszugehen und auf dieser Basis "Schätzer" für die relativen Wirksamkeiten zu errechnen. Das hierzu notwendige Rechenprogramm wurde von SCHACH 1976 bereitgestellt.

In dem Verfahren wird die Steigung der Probitgeraden "normiert" und die Wirkung der untersuchten Substanzen in Bezug auf eine Standardsubstanz als Aktivitätsquotient ausgedrückt. Die "Normierung" der Geradensteigung, die auf der Schätzung der Steigung von einzelnen Probitgeraden basiert, erfolgt durch Errechnung der gewichteten, mittleren Steigungen der in den Vergleich einbezogenen Kurven. Eine vereinfachte Darstellung hierzu zeigt Abb. 1.

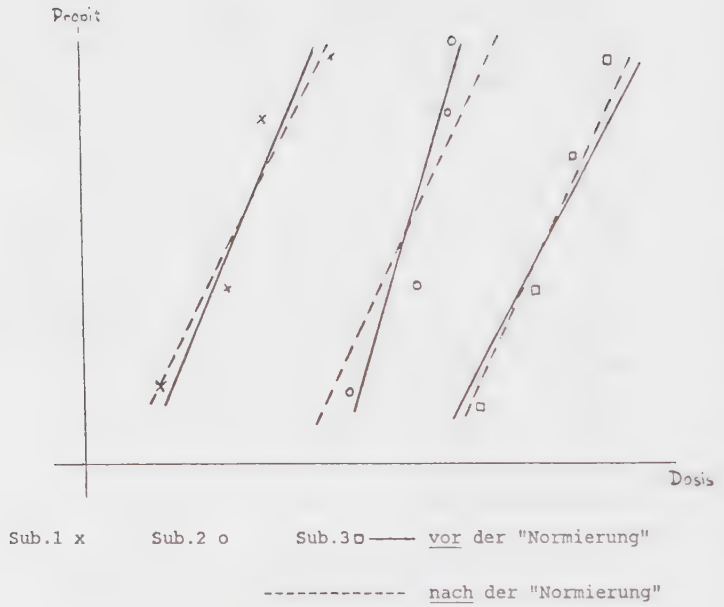


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Normierung
(geschätzter Parallelverlauf) der Probit-
geraden im Wirksamkeitsvergleich nach
FINNEY 1971 (SCHACH 1976)

Werden einige flach verlaufende und viele steile Kurven miteinander verglichen oder umgekehrt, so wird sich die Korrektur des Kurvenverlaufs bei den in der Minderzahl befindlichen Kurven stärker ausprägen und ihre Werte im unteren und oberen Wirkungsbereich werden nur annähernd wiedergegeben. Der Abstand zwischen den Punkten auf den normierten und nicht normierten Geraden wird mit der χ^2 -Methode auf signifikante Abweichungen (5 %-Niveau) geprüft. Bei nicht signifikanten Unterschieden zwischen den χ^2 -Werten können die nach der Normierung geschätzten Werte der ED_{50} zur Bildung des Aktivitätsquotienten (AQ) genutzt werden.

Diese Aktivitätsquotienten haben wie die ED_{50} -Werte einen Vertrauensbereich (Tab. III). Ein $AQ < 1$ bedeutet, daß die untersuchte Substanz im Vergleich zum Standard kleinere Aktivität zeigt. Durch den Wirksamkeitsvergleich wird die hohe Anzahl der Werte, die die dosisabhängige Wirkung der 15 untersuchten Substanzen charakterisieren, auf 14 relative AQ (+1 AQ für die Basissubstanz = 1) pro pharmakologische Methode (Test) reduziert. Da in der Studie 22 Tests durchgeführt wurden, ergibt sich eine (15 x 22)-Matrix der AQ (Tabelle IV). Die darin angegebenen Aktivitätsquotienten stellen die Basis zur Klassifizierung der Substanzen (präklinische Klassifikation) und zur Klassifizierung der Versuche (Optimierung des Screenings) dar. Als Substanzen mit gleichem Wirkungsspektrum und als Versuche mit gleicher Information werden diejenigen angesehen, die aufgrund einer Clusteranalyse in demselben Cluster auftreten.

SUBSTANZ	RELATIVE WIRKSAMKEIT (AQ)	VERTRAUENSGRENZE (95 %)	
		UNTERE	OBERE
AMITRIPTYLIN	3.66	1.98	7.4
CHLORPROTHIXEN	2.28	1.25	4.59
CYPROHEPTADIN	9.83	5.61	19.64
IMIPRAMIN	0.51	0.26	1.10
PROMETHAZIN	2.87	1.65	5.78

Tabelle III: Pilocarpin-Salvation

Geschätzte Aktivitätsquotienten einiger Psychopharmaka einschließlich des Vertrauensbereich zur Basis Chlorpromazin (AQ = 1.00)
Wirksamkeitsvergleich nach FINNEY 1971,
Rechenprogramm von SCHACH 1976

Bemerkungen	1: AMITRIPTYLIN	2: BENZPERIDOL	3: CHLORPROMAZIN	4: CHLORPROTHIXEN	5: CYPROHEPTADIN	6: CHLORIMIPRAMIN	7: DOXEPIN	8: DESIPRAMIN	9: FLUPHEXAZIN	10: HALOPERIDOL	11: NAPRAMIN	12: MENSERIN	13: PINDOLARBITAL	14: PROXETHAZIN	15: DIAZEPAM
1) a = 25,4 b = 15,5	0.050	13.470	1.000	2.560	1.110	0.000	0.130	0.080	32.680	19.250	0.050	0.230	0.310	0.100	1.600
2. Hot Plate	0.100	0.840	1.000	0.860	0.000	0.080	0.000	0.220	2.390	1.870	0.060	0.350	0.000	3.700	3.700
4) 3. Cardiazol-Antagonismus	0.160	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.300	0.000	1.000
4) 4. Strychnin-Antagonismus	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.290	0.000	1.000
1) a = 30,9 b = 23,7	0.006	1.360	1.000	8.280	0.130	0.050	0.080	0.100	3.640	5.840	0.030	0.080	0.090	0.060	1.430
1) a = 20,1 b = 19,7	0.000 ²⁾	10.720	1.000	2.380	0.060	0.080	0.130	0.050	5.400	50.750	0.080	0.050	0.000	0.000	0.190
7. Chimney Test	0.080	2.450	1.000	1.060	0.490	0.070	0.060	0.120	0.730	0.850	0.030	0.080	0.100	1.080	0.770
8. Open Field	0.590	42.130	1.000	1.910	0.420	0.380	0.070	0.000	3.980	81.160	0.470	3.980	0.580	0.000	3.090
9. Lochplatte-Neugier	0.160	13.640	1.000	1.660	0.350	0.000	0.000	0.000	10.680	10.750	0.000	0.000	0.000	0.000	1.060
10. Lochplatte-Motilität	0.000	1.820	1.000	0.510	0.050	0.000	0.000	0.000	2.310	10.920	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000 ²⁾
11. Apomorphin-Stereotypien	0.000	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.540	0.780	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
12. Amphetamin-Stereotypien	0.000	38.020	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	10.270	37.210	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
13. Tryptamin-Stereotypien	0.000	0.420	1.000	0.490	0.700	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.090	0.000	0.000	0.000
14. Nikotin-Antagonismus	14.200	0.120	1.000	0.580	2.090	0.080	0.110	0.390	0.440	0.000	0.130	0.060	3.330	0.160	28.370
15. Pilocarpin-Salivation	3.660	0.000	1.000	2.280	9.830	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.510	0.000	0.000	2.870	0.000
16. Conditioned Avoidance	0.080	16.600 ³⁾	1.000	1.360	0.390	0.000	0.000	0.000	14.110	20.040	0.000	0.130	0.200	0.040	0.310
1) a = 29,7 b = 21,0	0.050	0.820	1.000	0.710	0.090	0.010	0.070	0.000	3.270	0.920	0.030	0.070	0.000	0.120	1.770
17. Elektr.-induz. Aggression	0.290	7.620	1.000	0.370	0.080	0.000	0.000	0.000	1.310	4.180	0.000	0.000	0.050	0.000	1.400
18. Katalepsie "6"	0.150	2.390	1.000	0.440	0.000	0.000	0.000	0.000	1.120	4.840	0.000	0.000	0.000	0.000	0.570
1) a = 18,2 b = 12,6	0.000	9.990	1.000	1.290	0.010	0.000	0.000	0.000	1.080	0.360	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
20.1-Noradrenalin-Antagonismus	0.110	18.280	1.000	0.700	0.130	0.000	0.000	0.000	6.920	10.170	0.000	0.000	0.150	0.000	0.460
21. Ptoxis "4"	0.000	26.160	1.000	0.380	0.000	0.000	0.000	0.000	6.990	7.580	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1) a = 25,4 b = 15,5	0.000	26.160	1.000	0.380	0.000	0.000	0.000	0.000	6.990	7.580	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
22. Ptoxis "0"	0.000	26.160	1.000	0.380	0.000	0.000	0.000	0.000	6.990	7.580	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Tabelle IV: Zusammenstellung der Aktivitätsquotienten

Erläuterungen der Bemerkungen in der Tabelle

- 1) Wirkungsvergleich signifikant auf dem 5 % Niveau: $a = \chi^2$ errechnet, $b = \chi^2$ tabellarisch (siehe 3.2.1.5b)
 - 2) Im untersuchten Dosisbereich Wirkung < 50 % und nicht dosisabhängig, daher = 0 gesetzt
 - 3) Literaturwert JANSSEN 1965
 - 4) Für diesen Versuch wurde Diazepam als Standard Substanz genommen
 - 5) Für diesen Versuch wurde Benzperidol als Standard Substanz genommen
- 0-Werte entsprechen einer nicht feststellbaren Wirkung im Dosisbereich von 0,063 - 180.0 mg/kg

3.2.2 Clusteranalyse

"Die Clusteranalyse versucht, Objekte, die durch Werte für eine Reihe von Variablen eventuell verschiedenen Typs charakterisiert sind, in Klassen mit sich bezüglich eines gewählten Kriteriums möglichst wenig unterscheidenden Objekten einzuteilen, um so eine möglicherweise vorhandene Struktur der Objektmenge erkennen und interpretieren zu können" (SPÄTH 1975).

Die Clusteranalyse kann als Verfahren dann eingesetzt werden, wenn eine größere Datenmenge auf Gruppen so unterteilt werden soll, daß sich diese möglichst weitgehend voneinander unterscheiden (BÜTTNER 1975). Dabei müssen nur wenige Voraussetzungen in Bezug auf das Datenmaterial erfüllt werden. Bei der Überlegung, welche Teste sich für ein bestimmtes Screening-Verfahren am besten eignen, kann die Clusteranalyse zur Gruppierung von Tierversuchen (z.B. unter dem Gesichtspunkt der vergleichbaren Korrelation) eingesetzt werden.

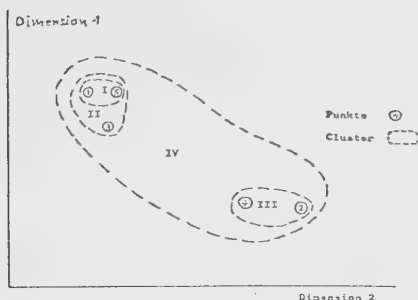
Die Stufe, auf der man eine Klassifizierung interpretieren kann, wird nicht durch das Verfahren selbst bestimmt, sondern hängt vom methodischen Ansatz des Anwenders ab. Die errechneten Abstände zwischen den Clustern verdeutlichen die Struktur der Daten. Dabei liegt aber die Entscheidung, welcher Abstand für die Trennung der Cluster bedeutsam ist, beim Anwender.

Die graphische Darstellung der Clusteranalyse hat beschreibenden Charakter. Durch die Reihenfolge, in der Variablen oder Gruppen von Variablen zu Cluster zusammengeschlossen werden, lassen sich

nur Zusammenhänge ableiten, jedoch nicht kategoriale Zuordnungen festlegen. Die Clusteranalyse soll auf Zusammenhänge aufmerksam machen, die bei vielen Substanzen und Versuchen ohne Anwendung der Clusteranalyse schwer zu durchschauen sind.

Die Ergebnisse der Clusteranalyse lassen sich graphisch veranschaulichen. Eine vereinfachte graphische Darstellung zeigt Abb. 2.

Abb. 2



Schritt	Operation	Ergebnisse	Zeichnung
I	Vergleich der Abstandsquadrate aller Punktepaaire	Bildung des Clusters I (aus Pkt. 1 u. 5)	1 5 3 4 2
II	Vergleich der Abstandsquadrate der freien Punkte untereinander und zu Cluster I	Pkt. 3 wird an Cluster I angeschlossen, Bildung des Clusters II	
III	Vergleich der Abstandsquadrate der freien Punkte untereinander und zu Cluster II	Pkt. 4 u. 2 werden zum Cluster III geschlossen, Cluster II bleibt unverändert	
IV	Vergleich der Abstände zwischen Cluster II u. III	Cluster II u. III werden zu einem gemeinsamen Cluster IV geschlossen	

Abb. 2: Vereinfachte Darstellung der Clusteranalyse

Zur Ermittlung der Substanzgruppen mittels Clusteranalyse wurde das Programm BMDP-2M und das Programm LEADER nach SPÄTH 1975, benutzt. In diesen Programmen wird der euklidische Abstand errechnet und diese Größe als Maß für die Ähnlichkeit benutzt.

Zur Bildung von Testgruppen diente das Programm BMDP-1M. In diesem Programm werden die Tests nach der Größe des paarweisen Korrelationskoeffizienten zusammengefaßt; dabei kann die Klassifizierung mit verschiedenen "Klassifikationsmerkmalen" Aufschlüsse über die Homogenität der Cluster geben. Hierzu dienen als "Klassifikationsmerkmal" im einen Fall die Abstände der Schwerpunkte der Cluster, im anderen Fall die maximalen Abstände der Cluster zueinander.

3.3

Verwendete Psychopharmaka, Einteilung aus
klinischer Sicht

Die Psychopharmaka lassen sich klinisch im Sinne von DELAY (nach KIELHOLZ 1971 und PÖLDINGER 1971) in drei Hauptgruppen unterteilen: Psycholeptika, Psychoanaleptika, Psychodysleptika.

Ausschließlich Substanzen der ersten zwei Gruppen, die für die Pharmaforschung von besonderem Interesse sind, werden in dieser Arbeit berücksichtigt. Aus diesem Grunde unterbleibt eine weitere Stellungnahme über Psychodysleptika. Außer der Aufteilung nach Hauptgruppen bestehen verschiedene andere Einteilungsprinzipien, wie z. B. nach der chemischen Struktur oder nach dem therapeutischen Effekt. Im weiteren wird eine Einteilung der Psychopharmaka nach ihrem therapeutischen Effekt (klinische Klassifikation) vorgestellt.

Die Einteilung von Psychopharmaka ist im Gegensatz zu anderen Pharmaka-Gruppen sehr heterogen. Die Unstimmigkeiten in den Beurteilungen von Wirkungsqualitäten einzelner Substanzen entstehen u.a. dadurch, daß sie in verschiedenen wissenschaftlichen Gebieten erarbeitet werden, z.B. in der Chemie, in der Psychopharmakologie (tierexperimentelle und biochemische Befunde), klinischen Psychopharmakologie und Psychiatrie. In der Psychiatrie, die für die Substanz-Klassifikation ausschlaggebend ist, kann die Beurteilung der Substanzwirkung unterschiedlich ausfallen je nachdem, welche Prüfmethoden angewendet werden und welcher philosophischer Standpunkt der Beurteilung zugrundeliegt (BENKERT und HIPPIUS 1975, BUSCH und MÜLLER-OERLINGHAUSEN 1978). Eine Klassifikation ausschließlich nach chemischen Gesichtspunkten gibt noch keine Auskunft über die

Wirkung der Substanz, weil chemisch nah verwandte Stoffe verschiedene Wirkungen zeigen können. Erst die Gegenüberstellung von chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung erlaubt, die Substanz zu klassifizieren. Eine pharmakologisch wertvolle Unterteilung von Neuroleptika nach den tierexperimentellen Befunden und chemischer Struktur wird in der Arbeit von JANSSEN 1970 und für Antidepressiva in der Arbeit von HOFFMEISTER 1969 a, b vorgestellt. Eine Einteilung von Psychopharmaka nach biochemischen Gesichtspunkten bieten die Arbeiten von MATUSSEK 1964 und von MATUSSEK und GREIL 1975.

Die Schwäche aller Einteilungen liegt darin, daß sich der klinische Nachweis einer Wirkung auf die Beeinflußbarkeit einzelner Symptome stützt, die oft untereinander Abhängigkeiten aufweisen und nicht immer exakt definierbar sind (PÖLDINGER 1971).

Eine weitere Schwierigkeit stellt die unterschiedliche Begriffsbildung dar, die von verschiedenen Arbeitsgruppen verwendet wird (BOBON 1973). Die Schwierigkeiten einer Einteilung von Psychopharmaka liegen nicht nur in den Problemen der eindeutigen Beschreibung von Krankheiten und Veränderungen im Krankheitsbild, die die Präparate bewirken, sondern daran, daß die Wirkungen der Präparate durch viele andere nicht pharmakologische Faktoren beeinflussbar sind (z.B. Wechselwirkung Arzt-Patient, andere Therapiearten, Einfluß der Umgebung). Dadurch wird eine klare Trennung der Wirkung zusätzlich erschwert (BENKERT und HIPPIUS 1975).

Ausführliches Eingehen auf Probleme und Meinungsverschiedenheiten, die auf dem Gebiet der klinischen

Psychopharmakologie herrschen, würde den Rahmen der Arbeit übersteigen. An dieser Stelle sollen nur einige Arbeiten genannt werden, die zu diesem Problem Stellung nehmen, BENTE 1969b, COPER et al. 1969, HARING 1964, HEIMANN 1974 und 1975, KRANZ 1969, MÜLLER-OERLINGHAUSEN 1977, SELBACH 1969.

Die in diesen Arbeiten benutzte klinische Klassifikation der Psychopharmaka stammt von KIELHOLZ 1971, PÖLDINGER 1971 und HIPPIUS 1977. Sie wird im weiteren kurz beschrieben und in der Tabelle V (S. 28) zusammengefaßt. Für die Klassifikation von Substanzen, die bei den obengenannten Autoren nicht beschrieben sind, wurden andere Autoren herangezogen.

Die Klassifikation nach KIELHOLZ 1971, PÖLDINGER 1971 und HIPPIUS 1977 stützt sich auf die Beeinflußbarkeit von Krankheitssymptomen wie psychomotorische Erregbarkeit, psychomotorische Hemmung und depressive Verstimmung, somit auf Therapieerfolge bei Behandlung von Psychosen des schizophrenen und depressiven Formkreises. Die Substanzen Chlorpromazin (CPZ), Chlorprothixen (CTX), Benzperidol (BP), Fluphenazin (FPZ), Haloperidol (HP) gehören zu der Gruppe Neuroleptika (Psycholeptika, major tranquillizer). Die Gruppe zeichnet sich generell durch therapeutische Wirkung bei verschiedenen Schizophrenieformen aus, wobei einzelne klinische Symptome durch verschiedene Neuroleptika unterschiedlich stark beeinflußt werden.

Daraus resultiert eine weitere Unterteilung der Neuroleptika in eine Gruppe mit dämpfendem und schlafanstoßendem Effekt (CPZ/CTX) und eine Gruppe mit vorwiegend antipsychotischer Hauptwirkung (BP, FPZ, HP). Die Zusammenhänge zwischen den beiden Wirkungskomponenten zeigt schematisch Abb. 3.

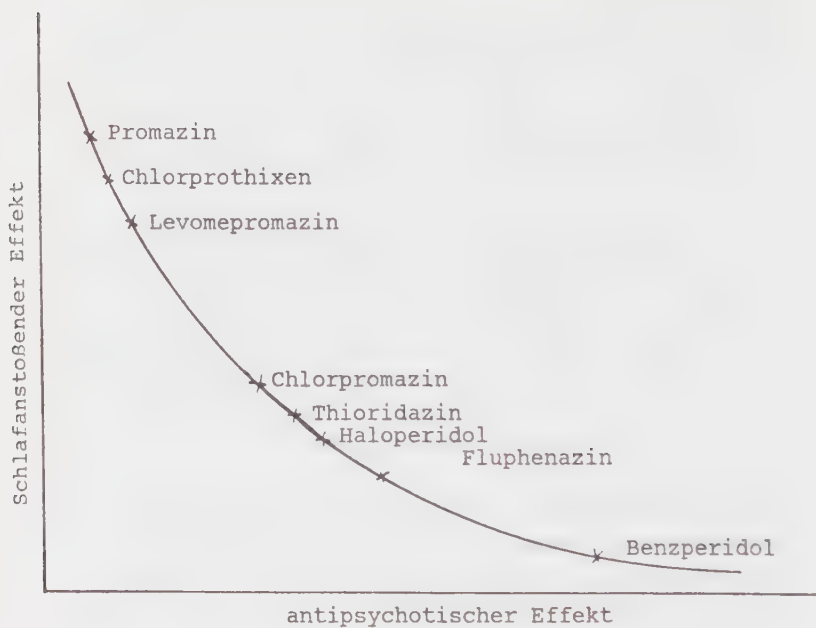


Abb. 3: Schematische Darstellung der antipsychotischen und schlafanstoßenden Wirkung einiger Neuroleptika (nach PÖLDINGER 1971)

Antidepressiva (Thymoleptika) besitzen vorwiegend stimmungsaufhellenden Effekt, verbunden entweder mit psychomotorisch aktivierender Komponente, psychomotorisch bipolarer Komponente oder psychomotorisch dämpfender, neuroleptischer und anxiolytischer Komponente (PÖLDINGER 1971). Aus der ersten Gruppe wird in der Arbeit Desipramin (psychomot. aktivierend), aus der zweiten werden Imipramin und Chlorimipramin (psychomot. bipolar) und aus der weiteren Gruppe Amitriptylin und Doxepin (psychomot. dämpfend) benutzt. Die Stellung der hier erwähnten Antidepressiva in Abhängigkeit zu den vier Hauptwirkungskomponenten zeigt schematisch die Abb. 4.

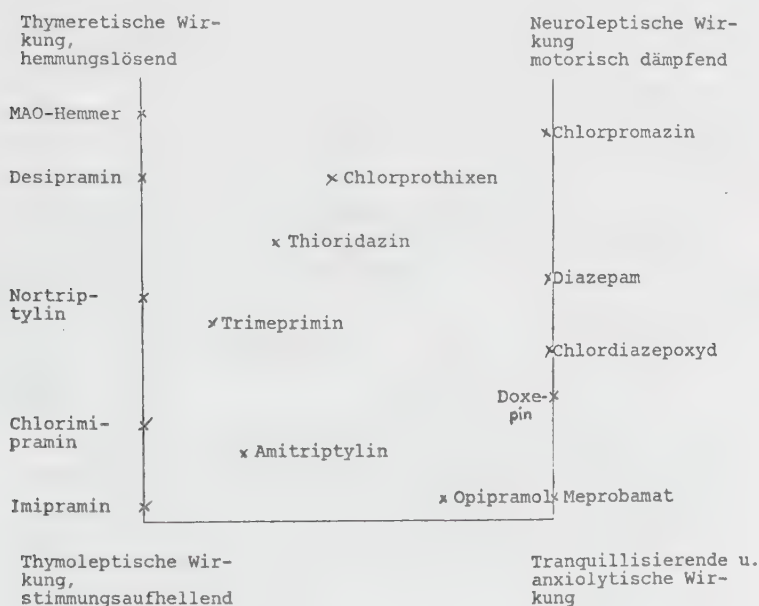


Abb. 4: Schematische Darstellung von Wirkungen einiger Psychopharmaka unter Berücksichtigung der vier psychotropen Hauptwirkungen. (nach PÖLDINGER 1971)

Neuroleptika	Antidepressiva (Thymoleptika) (vorwiegend stimmungsaufhellend)	Andere ZNS aktive Substanzen
Neuroleptika mit ausgeprägt dämpfend und schlafstörendem Effekt (Neuro. schlafstörend)	Antidepressiva mit psychomotorisch aktivierender Komponente (Antidepress. psychomotor. aktiv.)	Tranquillizer (Tranq.)
(K) (P) (H) [Chlorpromazin Chlorprothixen]	(K) (P) (H) Desimipramin	(K) (P) Diazepam
Neuroleptika mit vorwiegend "anti- psychotischer" Hauptwirkung (Neuro. antipsychotisch)	Antidepressiva mit psychomotorisch bipolarer Komponente (Antidepress. psychomotor. bipolar)	Narkotika (Narkot.)
(K) (P) (H) [Benzperidol Fluphenazin Haloperidol]	(K) (P) (H) [Imipramin Chlorimipramin]	(B) Phenobarbital (Barbiturate)
	Antidepressiva mit psychomotorisch dämpfend, neuroleptischer und anxiolytischer Komponente (Antidepress. psychomotor. dämpfend)	Anticholinergika (Antichist.)
	(K) (P) (H) [Amiripylin Doxepin]	(C) (G) Promethazin (Sedativum)
	neuartige Antidepressiva (Antidepress. neuartig)	(G) Cyproheptadin (5HT-antag. / Sedierend)
	(F) Mianserin	

Tabelle V: Klinische Aufteilung der in der Arbeit benutzten ZNS-aktiven
Substanzen nach KLEINOLZ 1971 (K), POLDINGER 1971 (P), FLUSCH-
HAUER et al. 1973 (F), BOCH 1975 (B), COFER 1975 (C), GRENZ
1975 (G) und HIPPIUS 1977 (H).

Mianserin ist ein neuartiges Antidepressivum (TURAN und ITIL 1972, FLEISCHHAUER et al. 1973), dessen Wirkungsspektrum im Vergleich zu anderen Antidepressiva einige Besonderheiten aufweist. Eine stimmungsaufhellende und anxiolytische Wirkung ist gleichzeitig mit einer leicht sedierenden Wirkung verbunden (FLEISCHHAUER und VAN RIEZEN 1974). Aus anderen Arbeiten geht hervor, daß Mianserin ein ähnliches klinisches Wirkungsspektrum wie Amitriptylin besitzt, sich jedoch deutlich durch weniger anticholinerge Wirkung von Amitriptylin unterscheidet (JASKARI et al. 1977). Ebenso zeigen die experimentellen Studien über Mianserin im Vergleich zu anderen trizyklischen Antidepressiva unterschiedliche Wirkungsspektren; so ist Mianserin in den klassischen Tierexperimenten inaktiv, z.B. Antikatalepsie und Tremorinantagonismus (VAN RIEZEN et al. 1975).

Aus der Gruppe Tranquilizer (Ataraktika, minor tranquillizer) wurde Diazepam ausgewählt, da es eine Basissubstanz ist, aus deren Grundstruktur eine Reihe chemischer Analoga (Benzodiazepine) synthetisiert wurden. Die Substanzen dieser Gruppe wirken anxiolytisch, oft muskelrelaxierend, leicht sedierend, aber nicht antipsychotisch (KIELHOLZ 1971, PÖLDINGER 1971).

Hypnotika aus der Gruppe der Barbiturate, zu denen Phenobarbital zählt, werden therapeutisch genutzt als Sedativa, Hypnotika, Narkotika und Antikonvulsiva (BÜCH und BÜCH 1975).

Als Sedativa werden sowohl Tranquillizer als auch Neuroleptika in niedrigen Dosen benutzt. Zu der Gruppe zählt auch Promethazin, das gleichzeitig antihistaminische Eigenschaften besitzt.

Cyproheptadin ist ein Antihistaminikum, das zusätzlich serotoninantagonistische, anticholinerge und sedierende Eigenschaften besitzt (GIERTZ 1975).

Einige Psychopharmaka besitzen Eigenschaften, die bei einer Dosisänderung zu einer Wirkungsumkehr (bipolare Wirkung) oder Änderung der Wirkungsqualität führen können. Da die bipolaren Wirkungen von Psychopharmaka in den Tierexperimenten (erstes Screening) nicht erfaßt werden, wird auf ihre Besprechung verzichtet. Zu diesen zählt z.B. Wirkung von Neuroleptika, die bei Menschen in niedrigen Dosierung anxiolytische und leicht sedierende (tranquilisierende) Wirkung zeigen und in höheren Dosierungen antipsychotisch und sedierend wirken. Als ein weiteres Beispiel kann hier die "neuroleptische" und auch "antidepressive" Wirkung von Chlorprothixen erwähnt werden, die aber nicht klar dosisabhängig ist, sondern von der Ausgangslage des Erkrankten abhängt (KIELHOLZ 1971, PÖLDINGER 1960).

Die hier vorgestellte klinische Klassifikation wurde bewußt nur auf die Hauptwirkung begrenzt ohne besondere Berücksichtigung der Beeinflussung von Einzelsymptomen. Dabei stand das Ziel im Vordergrund, eine klare Unterscheidung der Pharmakagruppen zu erreichen. Sie stellt eine Übersicht der therapeutischen Hauptindikationen der Substanzen dar, ohne die Nebenwirkungen, die bei der Therapie auftreten, zu beschreiben.

4. Ergebnisse

4.1 Erstellung der relativen Wirksamkeitsspektren

Das Wirksamkeitsspektrum einer Substanz wird durch das Gesamtbild der Einzelwirkungen in den verschiedenen Testen charakterisiert. Zum Vergleich der biologischen Aktivität der Substanzen untereinander wurden die Probitgeraden im Wirksamkeitsvergleich nach FINNEY 1971 errechnet und die relativen Aktivitätsquotienten (AQ) zur Basissubstanz Chlorpromazin geschätzt. Die sich daraus ergebende 15 x 22-Matrix der Aktivitätsquotienten (15 Substanzen, 22 Teste) umfaßt die Wirksamkeitsspektren aller Substanzen. Die Substanz Chlorpromazin (CPZ) hat als Bezugssubstanz in all den Testen, in denen sie Aktivität zeigt, ein $AQ = 1$ (Tabelle IV, S. 19). In den 3 Testen (Cardiazol-Antagonismus, Strychnin-Antagonismus, Apomorphin-Stereotypien), in denen CPZ nicht aktiv ist, werden Diazepam und Benzperidol als Bezugssubstanz benutzt, da sie in diesen Testen gut ausgeprägte Wirkungen aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, daß die AQ-Werte der Antidepressiva und der anderen ZNS-aktiven Substanzen (Tab. V, S. 28 , Klin. Aufteilung) kleiner sind als die AQ-Werte der Neuroleptika. Die 3 Neuroleptika mit vorwiegend antipsychotischer Wirkungskomponente unterscheiden sich deutlich in der Größe der AQ von den Neuroleptika mit ausgeprägt dämpfendem Effekt, den Antidepressiva und den anderen ZNS-aktiven Substanzen. Unterschiede in der Größe des AQ zwischen den zwei zuletzt genannten Substanzgruppen sind nicht deutlich zu erkennen. Da ca. 70% der AQ-Werte unter 1 liegen und alle Werte kleiner als 100 sind, erhält man eine

ungleichmäßige Verteilung der Werte^m Bereich von 0 bis 100. Deshalb ist zur Verbesserung der Verteilung eine monotone Transformation der Daten notwendig.

Eine häufig gebrauchte Transformation für biologische Daten ist die Logarithmus-Transformation, die sich hier jedoch nicht anwenden läßt, da die AQ der Substanzen, die keine Wirkung zeigen, Null betragen und somit nicht logarithmiert werden können. Aus diesem Grunde wurde eine Transformation gewählt, die auf die vorliegenden Daten und auch auf $AQ = 0$ anwendbar ist, die "Arcustangens-Transformation" ($\arctan$).

Die $\arctan$ -Transformation verändert sehr wenig die Werte zwischen 0 und 1 und verkleinert deutlich die extrem hohen Werte. Dadurch werden die Unterschiede zwischen den transformierten Werten gleichmäßiger, und die räumliche Verteilung verbessert sich. Die Veränderungen sind in Abb. 5 dargestellt.

Die $\arctan$ -transformierten AQ-Werte befinden sich in der Tabelle VII im Anhang (S. 83).

Verteilungsvergleich der AQ-Werte

Originalgrößen		arctan-Transformation	
Klassen- größe	Anzahl der AQ-Werte	Klassen- größe	Anzahl der AQ-Werte
88.000		1.650	
84.000		1.575	
80.000	1	1.500	16
76.000		1.425	13
72.000		1.350	3
68.000		1.275	8
64.000		1.2000	5
60.000		1.125	7
56.000		1.050	4
52.000		0.975	2
48.000	1	0.900	6
44.000		0.825	3
40.000	1	0.750	26
36.000	2	0.675	5
32.000	1	0.600	6
28.000	1	0.525	3
24.000	1	0.450	5
20.000	1	0.375	6
16.000	3	0.300	10
12.000	4	0.225	4
8.000	9	0.150	8
4.000	8	0.075	28
0.0	297	0.0	162

Abb. 5: Vergleich der Verteilung der Aktivitätsquotienten (AQ) vor und nach der arctan-Transformation (Ergebnis aus dem Rechenprogramm BMD-07, DIXON 1970)

4.2 Klassifizierung der Substanzen mittels der Clusteranalyse

Als erstes wurden nur 7 Substanzen in 22 Testen verglichen. Zu diesem Zwecke wurden Substanzen ausgewählt, deren Wirkungen im Tierexperiment gut bekannt sind und deren eindeutige klinische Einteilung eine gute Verifikation der präklinischen Klassifikation erlaubt. Nach der klinischen Klassifikation handelt es sich um 3 Neuroleptika und 4 Antidepressiva. Das Ergebnis der Clusteranalyse mit tierexperimentellen Daten stimmt mit dieser klinischen Einteilung überein: Es haben sich 2 Gruppen gebildet (Abb. 6), die sich noch weiter unterteilen lassen. Die eine Gruppe setzt sich aus Chlorimipramin, Doxepin, Imipramin und mit größerem Abstand dazu Amitriptylin zusammen, die andere besteht aus Chlorpromazin und den schon vorher zu einem Cluster zusammengefaßten Benzperidol und Fluphenazin.

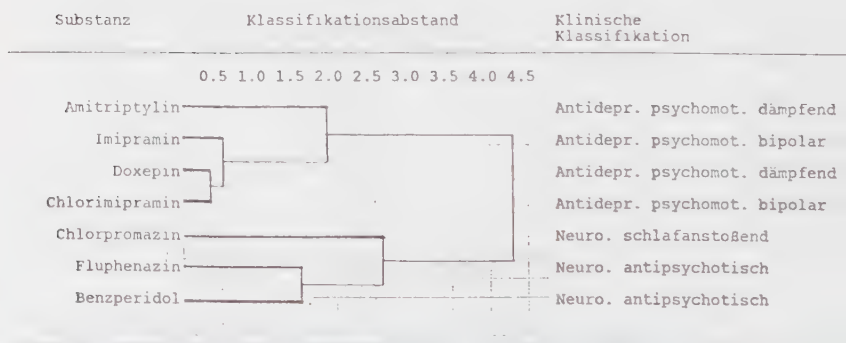


Abb. 6: CLUSTERANALYSE BMDP-2M

Klassifikation der Aktivitätsquotienten von 7 Substanzen (Antidepressiva und Neuroleptika) nach der arctan-Transformation

Die Cluster entstehen durch den mehrdimensionalen Vergleich der Abstände, die die einzelnen Punkte oder Cluster zueinander aufweisen. Beispiel: Chlorimipramin hat den geringsten Abstand zu Doxepin, die dann am nächsten liegenden Substanzen sind Imipramin und Amitriptylin, der Abstand zu Chlorpromazin, Fluphenazin und Benzperidol ist größer. Die Abstandsgröße der Cluster kann aber nur innerhalb einer Analyse verglichen werden, bei anderer Zusammenstellung der Substanzen können die Abstände völlig andere Werte annehmen.

Die deutliche Trennung der Neuroleptika und Antidepressiva bei den arctan-transformierten Daten bleibt bestehen, wenn man alle 15 Substanzen in die Clusteranalyse einbezieht, eine Unterteilung in Untergruppen wird ebenfalls sichtbar (Abb. 7). Die erste Hauptgruppe besteht aus Antidepressiva, Narkotika und Antihistaminika, die zweite aus Tranquillizer, die dritte und vierte aus Neuroleptika. Die Hauptgruppen können folgendermaßen weiter unterteilt werden: die Antidepressiva Imipramin, Desimipramin, Doxepin und Chlorimipramin bilden eine sehr deutliche Untergruppe, zu der bei Vergrößerung des Clusters Phenobarbital (Narkotikum) und Mianserin (neuartiges Antidepressivum) hinzutreten. Eine weitere Untergruppe, bestehend aus Amitriptylin (Antidepressivum) und Cyproheptadin (Antihistaminikum, Serotoninantagonist), wird der ersten Hauptgruppe angeschlossen. In der zweiten Hauptgruppe ergibt Diazepam eine Untergruppe, die zwei weiteren Untergruppen bestehen aus den Neuroleptika mit ausgeprägt dämpfender Komponente Chlorpromazin und Chlorprothixen sowie den Neuroleptika mit vorwiegend antipsychotischer Hauptwirkung Fluphenazin, Haloperidol und Benzperidol.

Die Konsequenz der Datentransformation für die Clusteranalyse soll an einem Beispiel gezeigt werden: Aus Abb. 5, S. 33 kann entnommen werden, daß die nicht transformierten Daten sehr ungleichmäßig verteilt sind (Exzeß in den unteren Klassen). Bei der Clusteranalyse kommt es dadurch zu einer schlechten Trennung. Es wird eigentlich nur eine große Gruppe gebildet, zu der sukzessiv alle Substanzen außer Benzperidol und Haloperidol, die eine separate, in einem späteren Klassifikationsstadium entstehende Gruppe bilden, gehören (Abb. 8). Die arctan-Transformation der Daten bringt dem-

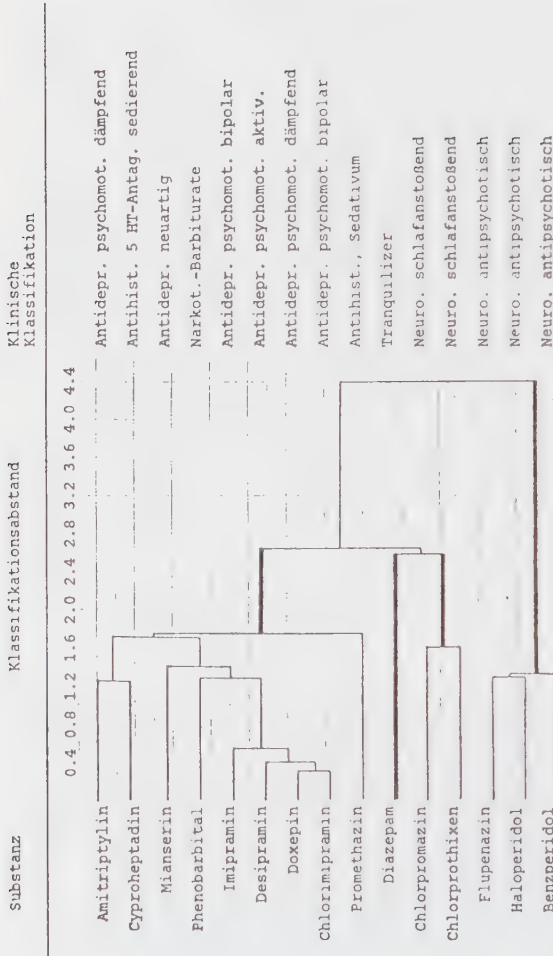


Abb. 7: CLUSTERANALYSE BMDP-2M
 Klassifikation anhand arctan-transformierter Aktivitätsquotienten (15 Substanzen verglichen in 22 Testen)
 Deutliche Trennung auf Gruppen (vergleiche mit Abb. 8)

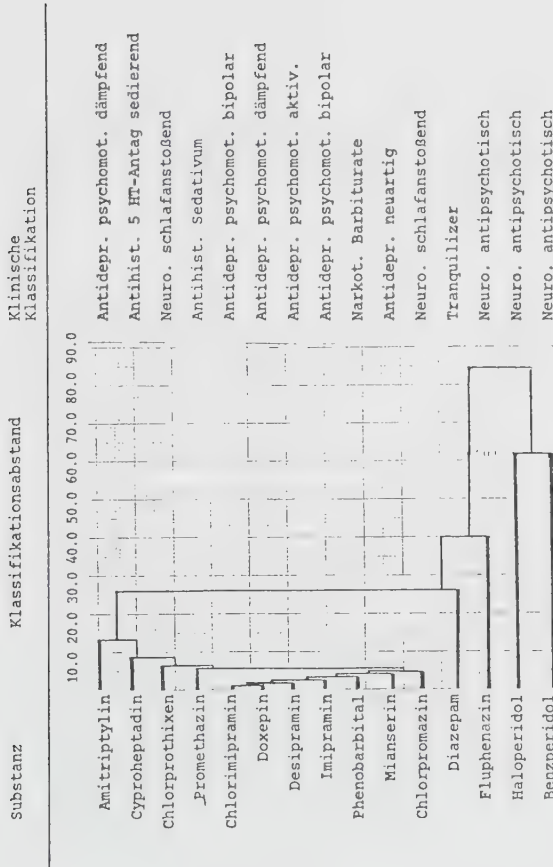


Abb. 8: Clusteranalyse BMDP-2M
 Klassifikation anhand nicht transformierter Aktivitätsquotienten (15 Substanzen verglichen in 22 Testen)
 keine deutliche Trennung auf Gruppen (vergleiche mit Abb. 7)

gegenüber eine deutliche Verbesserung der Verteilung und eine klare Trennung der Gruppen in der Clusteranalyse mit sich (Abb. 7).

Abb. 7 wird in 4.3 beim Vergleich zweier verschiedener Clusterverfahren unter einem anderen Aspekt beschrieben.

Die in den folgenden Teilen der Arbeit dargestellten Ergebnisse der Clusteranalyse basieren auf arctan-transformierten Aktivitätsquotienten.

4.3 Vergleich zweier verschiedener Clusterverfahren

Um festzustellen, ob man mit verschiedenen Clusterverfahren für die vorhandenen Daten dasselbe Ergebnis erzielt, wurden die zwei folgenden Clusterverfahren gewählt: das BMDP-2M-Programm und das Leader-Programm aus der von SPÄTH 1975 beschriebenen Reihe, das sich durch einfache Programmierungsweise auszeichnet. Für das Leader-Programm müssen ein Schwellenwert und die Anzahl der Cluster angegeben werden, mit deren Hilfe das Verfahren die vorliegenden Punkte in Cluster zusammenfaßt. Als Schwellenwert ist hier eine Zahl gemeint, die für die Zuordnung der Einzelpunkte zu einem Cluster als ein Entscheidungsmaß innerhalb des Cluster-Algorithmus dient. In den BMDP-Programmen werden die Schwellenwerte zur Klassifikation nach einer im Programm enthaltenen Funktion ausgerechnet. Es werden die euklidischen Abstände aller Punkte bestimmt und dann in der Reihenfolge der kleinsten Abstandsquadrate zu einem Cluster zusammengefaßt. Im nächsten Schritt werden zum Mittelpunkt des gebildeten Clusters

die Abstände neu berechnet. Die Rechenoperationen werden bis zur Klassifikation aller Punkte fortgesetzt. Die Ähnlichkeit der Substanzen ergibt sich aus dem Klassifikationsabstand der Cluster.

Ein weiterer Unterschied zwischen dem hier benutzten Leader-Rechenprogramm und dem BMDP-2M-Programm liegt hauptsächlich darin, daß die Beziehungen zwischen Einzelelementen des Clusters beim Leader-Programm im Gegensatz zu dem BMDP-2M-Rechenprogramm nicht sichtbar sind. Im Leader-Rechenprogramm wird die Zusammensetzung der Cluster angegeben, ohne die Struktur des Clusters zu zeigen. Im Gegensatz dazu wird im BMDP-2M-Rechenprogramm die Clusterbildung als Verzweigungsbaum dargestellt.

Beim Vergleich der Zusammensetzung der Cluster im BMDP-2M-Programm und im Leader-Programm zeigt sich die gleiche Aufteilung der Neuroleptika in 2 Gruppen. In beiden Programmen wird Diazepam (Tranquilizer) separat klassifiziert. Im Leader-Programm werden 2 Gruppen gebildet (Abb. 9), in denen gleichzeitig Antidepressiva, Antihistaminika und Narkotika auftreten. Dagegen stehen im BMDP-2M-Programm (Abb. 7) die Substanzen Promethazin, Mianserin und Phenobarbital separat. Die übrigen Substanzen werden in 2 Untergruppen unterteilt: Amitriptylin, Cyproheptadin einerseits und Imipramin, Desimipramin, Doxepin, Chlorimipramin andererseits.

Cluster Nummer	Substanz	Präklinische Klassifikation
1	Amitriptylin	Antidepr. psychomot. dämpfend
	Cyproheptadin	Antihist. 5 HT-Antagonist
	Chlorimipramin	Antidepr. psychomot. bipolar
	Desipramin	Antidepr. psychomot. aktiv.
	Imipramin	Antidepr. psychomot. bipolar
	Phenobarbital	Narkot. Barbiturat
2	Benzperidol	Neuro. antipsychotisch
	Fluphenazin	Neuro. antipsychotisch
	Haloperidol	Neuro. antipsychotisch
3	Chlorpromazin	Neuro. schlafanstoßend
	Chlorprothixen	Neuro. schlafanstoßend
4	Doxepin	Antidepr. psychomot. dämpfend
	Mianserin	Antidepr. neuartig
	Promethazin	Antihist. sedativ
5	Diazepam	Tranquilizer ZNS

Abb. 9: Gebildete Cluster nach Leader-Programm SPÄTH 1975;
Klassifikation der AQ (Arctan-Transformation) in
3 - 6 Schritten nach vorgegebenem Schwellenwert 0.5.

.4

Verwendung der Clusteranalyse zur Optimierung des Screenings

.4.1

Klassifizierung der Versuche anhand ihrer Korrelation, Auswahl der Tierversuche zu einem Screening-Block

Bei der Bildung von Screening-Blöcken standen 22 Teste zur Auswahl, die in der Clusteranalyse nach dem paarweisen Korrelationskoeffizienten zu Gruppen zusammengefaßt wurden. Die Clusteranalyse wurde zweimal durchgeführt, einmal bei Verwendung des maximalen Abstandes der Cluster als Klassifikationsmaß, ein anderes Mal bei Verwendung des Schwerpunkt-Abstandes. Bei derartigen Vorgehen erhält man Aufschlüsse über die Homogenität der Cluster. Bei geringer Homogenität wird die Zusammensetzung der in beiden Verfahren gebildeten Cluster unterschiedlich. Die Interpretation der zwei Clusteranalysen, wie aus Abb. 10 und Abb. 11 zu ersehen ist, brachte Gruppen mit ähnlicher Zusammensetzung. Bei der Klassifikation unter Verwendung des maximalen Abstandes sind fünf Cluster und unter Verwendung mittleren Abstands acht Cluster zu identifizieren. Aus dem Cluster 1 der Klassifikation nach maximalem Abstand wird in der Klassifikation nach mittlerem Abstand der Test Open Field zu einem selbständigen Cluster 4. Ebenso "verläßt" der Test Apomorphin-Stereotypien den Cluster 2 und wird zu Cluster 3. Cluster 5 wird auf zwei separate Gruppen aufgeteilt, die die Cluster 7 und 8 der Klassifikation mit mittlerem Abstand darstellen. Aus der Unterteilung der Teste auf fünf oder acht Cluster wurden Einzelversuche repräsentativ für den jeweiligen Cluster ausgewählt. Als Kriterium wurde die "Einfachheit" des Tests genommen.

Cluster Nummer	Testbezeichnung	Tier Art	Test Nummer
1	Spontanmotilität	M	(1)
	Lochplatte-Neugier	M	9
	Rotarod Maus	M	5
	Elek. induz. Agression	M	17
	Open Field	R	8
2	Rotarod Ratte	R	6
	Lochpl.-Motilität	M	10
	Conditioned Avoidance	R	16
	Ptoxis " ≤ 4 "	R	(21)
	Katalepsie " $=6$ "	R	18
	Katalepsie " ≥ 4 "	R	19
	Apomorphin-Stereot.	R	11
	Amphetamin-Stereot.	R	12
	Ptoxis " $=0$ "	R	22
3	Chimney Test	M	7 ←
	L-Noradren.-Ant.	R	(20) →
4	Hot Plate	M	(2)
5	Cardiazol-Ant.	M	(3)
	Strychnin-Ant.	M	4
	Nicotin-Ant.	M	14
	Tryptamin-Stereot.	R	13
	Pilocarpin-Saliv.	M	15

Abb. 10: Gebildete Testgruppen nach Clusteranalyse BMDP-1M

Klassifikationsmaß: maximaler Abstand der Cluster
(paarweise Korrelationskoeffizienten)

Als Basis der Korrelation dienten die Aktivitätsquotienten von 15 ZNS-wirksamen Substanzen, die in den Versuchen ermittelt wurden.



- Test, der als "Repräsentant" für den jeweiligen Cluster ausgewählt wurde
Auswahlkriterium: einfache Versuchsdurchführung (bei Annahme von gleichem Informationsgehalt)



- Test, der im weiteren gegen den "Repräsentanten" des gleichen Clusters ausgetauscht wurde.

M = Maus, R = Ratte

Cluster Nummer	Testbezeichnung	Tier Art	Test Nummer
1	Spontanmotilität	M	1
	Lochplatte-Neugier	M	9
	Rotarod Maus	M	5
	Elek. induz. Aggression	M	17
2	Rotarod Ratte	R	6
	Conditioned Avoidance	R	16
	Ptosis " ≤ 4 "	R	21 →
	Lochplatte-Motilität	M	10
	Amphetamin-Stereotypien	R	12
	Ptosis " $=0$ "	R	22
	Katalepsie " $=6$ "	R	18
	Katalepsie " ≥ 4 "	R	19 ←
3	Apomorphin-Stereot.	R	11
4	Open Field	R	8
5	, Chimney Test	M	7
	L-Noradren.-Ant.	R	20
6	Hot Plate	M	2
7	Tryptamin-Stereot.	R	13
	Pilocarpin-Saliv.	M	15
8	Cardiazol-Ant.	M	3
	Strychnin-Ant.	M	4
	Nicotin-Ant.	M	14

Abb. 11: Gebildete Testgruppen nach Clusteranalyse BMDP-1M
 Klassifikationsmaß: Abstand der Schwerpunkte der Cluster (paarweise Korrelationskoeffizienten)

Als Basis der Korrelation dienten die Aktivitätsquotienten von 15 ZNS-wirksamen Substanzen, die in den Versuchen ermittelt wurden.



- Test, der als "Repräsentant" für den jeweiligen Cluster ausgewählt wurde
 Auswahlkriterium: einfache Versuchsdurchführung (bei Annahme von gleichem Informationsgehalt)



- Test, der im weiteren gegen den "Repräsentanten" des gleichen Clusters ausgetauscht wurde.
 M = Maus, R = Ratte

Auf diese Weise entstanden zwei Screening-Blöcke, einer mit fünf und einer mit acht Testen. Um die Einflüsse des Austausches von Testen in den Screening-Blöcken zu untersuchen, wurde jeweils ein Test aus jedem Block gegen einen anderen aus demselben Cluster ausgewechselt. Somit erhielt man zwei Blöcke mit fünf Testen und zwei mit acht Testen. Eine Liste der ausgewählten Teste, mit denen die Klassifikation der Substanzen durchgeführt wurde, gibt die Tabelle VI wieder. Die Ergebnisse werden im folgenden Kapitel beschrieben.

Screening-Blöcke mit 5 Testen. Klassifikation nach "maximaler Abstand"

A		B	
Test Nr.	Testname	Test Nr.	Testname
1	Spontanmotilität	1	Spontanmotilität
2	Hot Plate	2	Hot Plate
3	Cardiazol-Ant.	3	Cardiazol-Ant.
(20)	L-Noradr.-Ant.	(7)	Chimney Test
21	Ptoxis "≤4"	21	Ptoxis "44"

Screening-Blöcke mit 8 Testen. Klassifikation nach "Schwerpunkt Abstand"

A		B	
Test Nr.	Testname	Test Nr.	Testname
1	Spontanmotilität	1	Spontanmotilität
2	Hot Plate	2	Hot Plate
3	Cardiazol-Ant.	3	Cardiazol-Ant.
8	Open Field	8	Open Field
11	Apomorphin-St.	11	Apomorphin-St.
13	Tryptamin-St.	13	Tryptamin-St.
20	L-Noradr.-Ant.	20	L-Noradr.-Ant.
(21)	Ptoxis "≤4"	(19)	Katalepsie "≥4"

Teste, die gegeneinander ausgetauscht wurden = 

Tabelle VI: Aufstellung der Screening-Blöcke mit fünf oder acht Testen (jeder Test wurde repräsentativ für einen Cluster ausgewählt).

Die Auswahl zu einem Screening-Block wurde getroffen, nachdem die Tests nach einem paarweisen Korrelationskoeffizienten (Clusteranalyse BMDP-1M, maximaler Abstand und Abstand der Schwerpunkte der Elemente) zu Gruppen zusammengeschlossen worden waren (Abb. 10 und Abb. 11).

4.4.2 Überprüfung der Auswahl von Tierversuchen durch Vergleich zwischen präklinischer und klinischer Klassifikation

Die Klassifikation der Substanzen nach den in 4.4.1 vorgestellten Screening-Blöcken (Tab. VI) wurde in drei Stufen durchgeführt. Durch dieses Vorgehen soll die Brauchbarkeit der Screening-Blöcke überprüft werden. Als Kriterium der Brauchbarkeit der Screening-Blöcke wird die Übereinstimmung der präklinische Klassifikation mit der klinischen Klassifikation benutzt.

1. Clusteranalyse einiger ausgewählter Substanzen, die der klinischen Klassifizierung nach nur 2 Gruppen (Neuroleptika und Antidepressiva) angehören.
2. Clusteranalyse mit allen 15 Substanzen, die der klinischen Klassifikation nach mehreren Gruppen angehören.
3. Durchführung der Clusteranalyse wie unter 2., wobei in den Screening-Blöcken je ein repräsentativer Test durch einen anderen ersetzt wird.

Zu 1.)

Klassifikation von 7 Substanzen (Amitriptylin, Benzperidol, Chlorpromazin, Chlorimipramin, Doxepin, Fluphenazin, Imipramin) anhand von fünf Testen (Sontanmotilität, Hot Plate, Cardiazol-Antagonismus, L-Noradr.-Prävention, Ptosis " ≤ 4 ") und acht Testen (Sontanmotilität, Hot Plate, Cardiazol-Antagonismus, Open Field, Apomorphin-Stereotypen, Tryptamin-Stereotypen, L-Noradrenalin-Antagonismus, Ptosis " ≤ 4 "):

Die Klassifikation wird in Abb. 12 und 13 dargestellt. Die Trennung der Substanzen auf 2 Gruppen ist deutlich zu sehen. Die anhand von Tierexperimenten erstellte Klassifikation entspricht der klinischen Aufteilung der Substanzen in die Gruppen Neuroleptika und Antidepressiva. Die Unterschiede zwischen den Klassifikationen mit fünf Testen und der mit acht Testen zeigen sich nur in der abweichenden Reihenfolge innerhalb der Gruppen Antidepressiva, wobei die Zusammensetzung der Cluster identisch ist. Beide Klassifikationen, die mit einer relativ kleinen Anzahl von Testen erstellt wurde, ähneln der in 4.2 (Abb. 6, S.34) vorgestellten Klassifikation, die anhand aller 22 Teste ermittelt wurde.

zu 2.)

Klassifikation von 15 Substanzen (Tab. IV) anhand derselben fünf Teste und acht Teste wie oben:

Die in Abb. 14 und 15 dargestellten Klassifikationen anhand von fünf und acht Testen stimmten im allgemeinen mit der klinischen Klassifikation der Substanzen überein. Die Klassifikationen weisen einen Unterschied zur klinischen Klassifikation auf: Phenobarbital nimmt eine Sonderstellung ein und wird der Gruppe Antidepressiva zugeordnet, während es der klinischen Einteilung nach zu den Narkotika zählt. In der Klassifikation mit acht Testen wird Mianserin (neuartiges Antidepressivum) nicht zu den Antidepressiva gezählt.

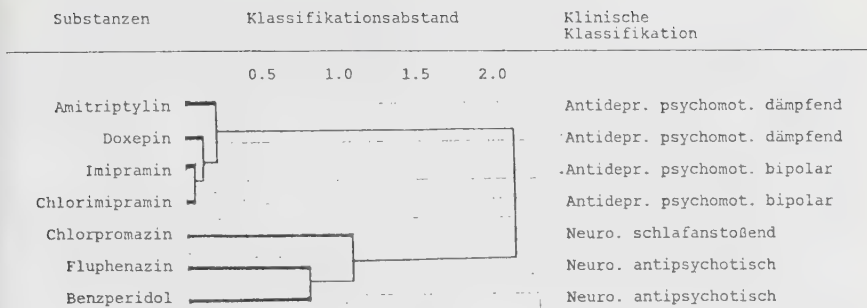


Abb. 12: Clusteranalyse BMDP-2M

Klassifikation von sieben Substanzen anhand von fünf Testen, Auswahl der Teste nach ihrer Gruppierungen in der Clusteranalyse BMDP-1M, maximaler Abstand

Weitere Beschreibung in 4.4.2 (zu 1.)

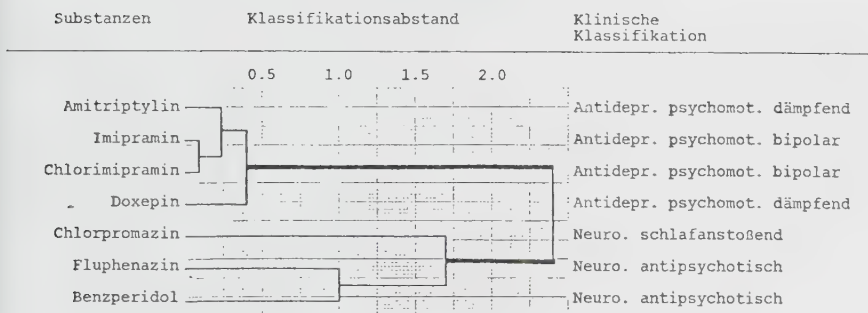


Abb. 13: Clusteranalyse BMDP-2M

Klassifikation von sieben Substanzen anhand von acht Testen, Auswahl der Teste nach ihrer Gruppierungen in der Clusteranalyse BMDP-1M, Abstand der Schwerpunkte.

Weitere Beschreibung in 4.4.2 (zu 1.)

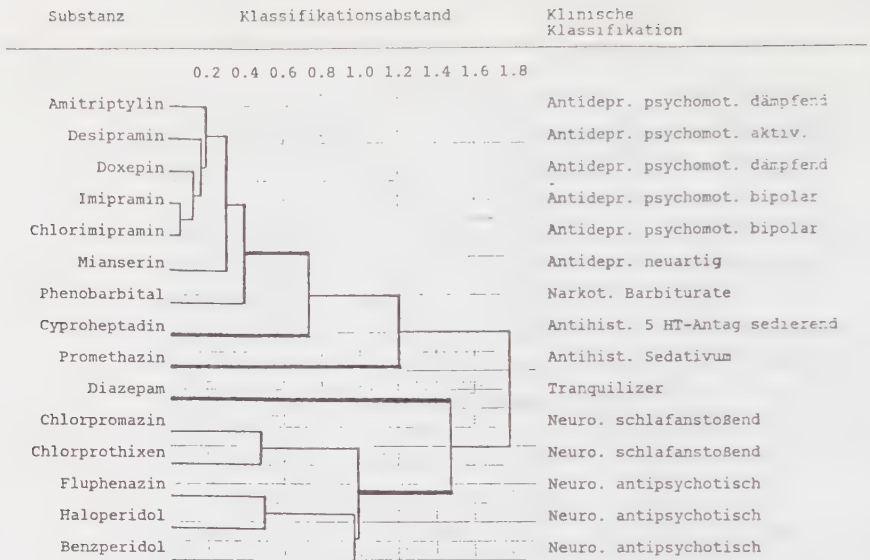


Abb. 14: Clusteranalyse BMDP-2M

Klassifikation von 15 Substanzen anhand von fünf Testen. Unterschied zu Abb. 16: Chimney-Test ist wird anstelle von L-Noradrenalin-Toxizität-Prävention benutzt. Auswahl der Teste nach ihrer Gruppierung in der Clusteranalyse BMDP-1M, maximaler Abstand

Weitere Beschreibung in 4.4.2 (zu 2.)

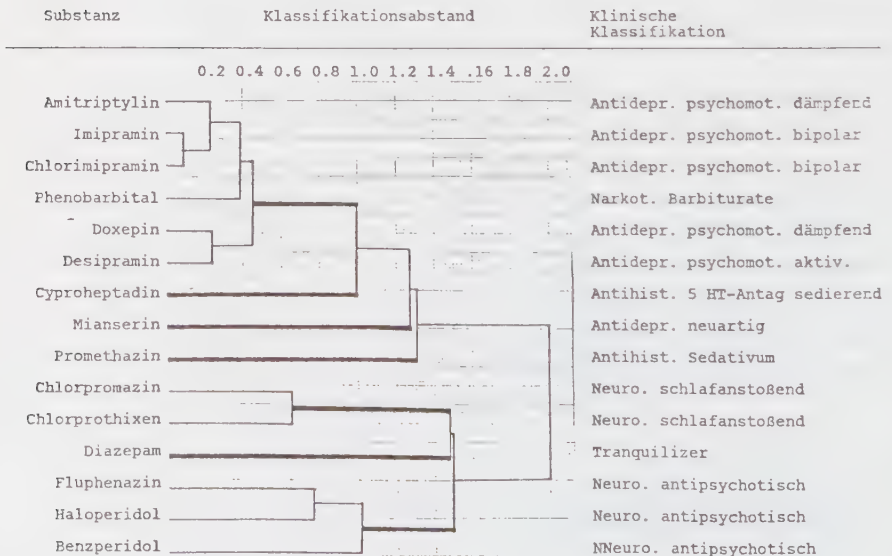


Abb. 15: Clusteranalyse BMDP-2M

Klassifikation von 15 Substanzen anhand von acht Testen. Unterschied zu Abb. 17: Test Ptosis "s4" wird anstelle von Katalapsie "24" benutzt. Auswahl der Teste nach ihrer Gruppierung in der Clusteranalyse BMDP-1M, nach Abstand der Schwerpunkte.

Weitere Beschreibung in 4.4.2 (zu 2.)

zu 3.)

Klassifikation von 15 Substanzen anhand von fünf Testen (L-Noradrenalin-Präv. wird durch Chimney-Test ersetzt, sonst wie oben) und acht Testen (Ptosis " ≤ 4 " wird durch Katalepsie " ≥ 4 " ersetzt, sonst wie oben):

Im dritten Ansatz (Abb. 16 und 17), bei dem Einzelteste ausgetauscht wurden, ist keine grundsätzliche Änderung in der Klassifikation gegenüber den vorausgegangenen Klassifikationen mit gleicher Testanzahl zu sehen. Bei der Betrachtung der Abb. 14 und 16 ist nur ein Unterschied im Klassifikationsabstand zwischen Haloperidol und Fluphenazin festzustellen.

Bei Verwendung von Screening-Blöcken mit den fünf ausgewählten Testen ist eine bessere Übereinstimmung zwischen der Klassifikation der tierexperimentellen Daten und der klinischen Klassifikation zu konstatieren als bei den Screening-Blöcken mit acht Testen.

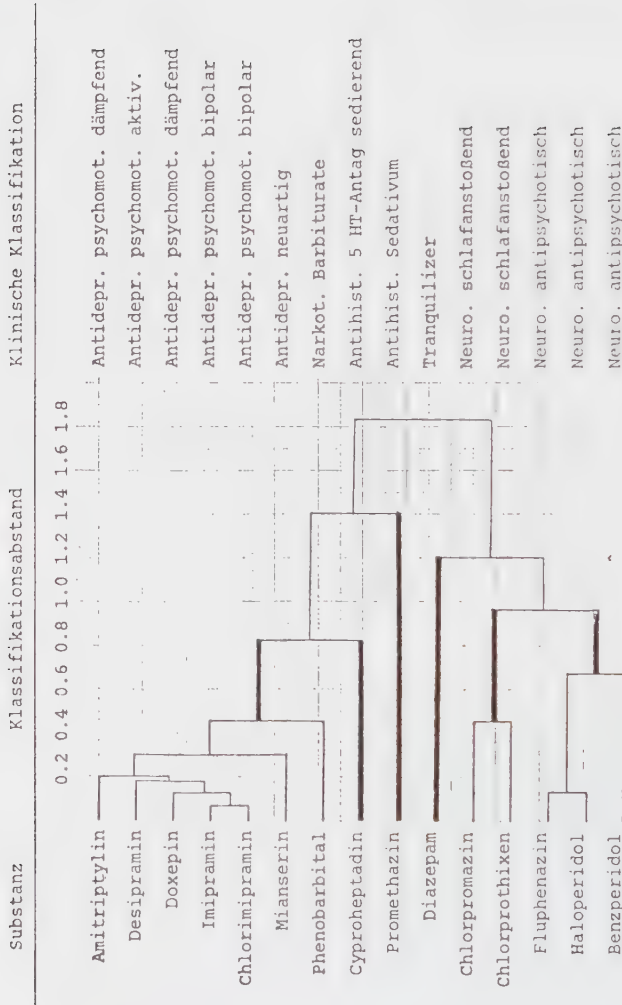


Abb. 16: Clusteranalyse BMDP-2M

Klassifikation von 15 Substanzen anhand von fünf Testen. Unterschied zu Abb. 14: Test L-Noradrenalin-Prevention gegen Chimney-Test umgetauscht. Auswahl der Tests nach ihrer Gruppierung in der Clusteranalyse BMDP-1M; maximaler Abstand

Weitere Beschreibung in 4.4.2 (zu 3.)

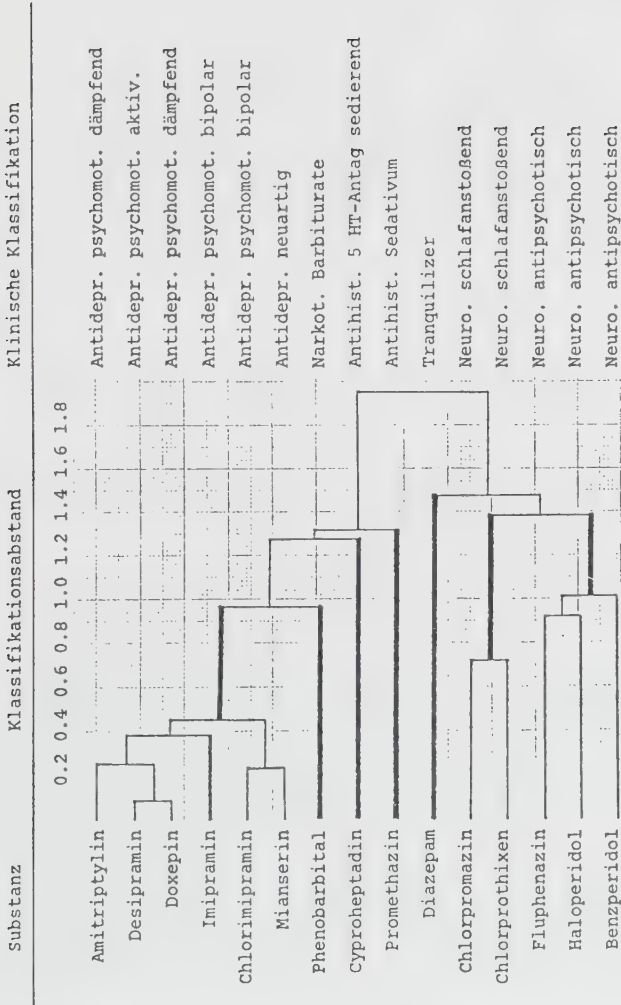


Abb. 17: Clusteranalyse BMDP-2M

Klassifikation von 15 Substanzen anhand von acht Testen. Unterschied zu Abb. 15: Test Katalepsie "24" wird gegen Test Plois "24" ausgetauscht. Auswahl der Tests nach dessen Gruppierung in der Clusteranalyse BMDP-1M, Abstand der Schwerpunkte.
Weitere Beschreibung in 4.4.2 (zu 3.)

5. Diskussion

5.1 Klassifikation der psychotropen Substanzen anhand tierexperimenteller Daten

Zur Überprüfung der präklinischen Klassifikation wurden mehrere logische Ansätze aufgestellt. Es wurden die verschiedenen Einflußfaktoren untersucht, die sich auf das Klassifikationsergebnis auswirken können:

Transformation der Aktivitätsquotienten zur Verringerung von ungünstigen Verteilungen (Exzeß in den Werten zwischen 0 und 1) (4.1, z. T. 4.2),
Anzahl der Substanzen, die in einer Clusteranalyse verglichen werden (z. T. 4.2, 4.4.2).

Einfluß der Transformation der Aktivitätsquotienten auf das Klassifikationsergebnis.

Die Verteilung der Daten spielt eine wichtige Rolle und kann sich in der Trennung auf Cluster widerspiegeln. In den Daten sind einige wenige Aktivitätsquotienten (AQ) etwa 10 - 100mal größer als der AQ der Basissubstanz Chlorpromazin (Tab. IV, S.19), und verhältnismäßig viele liegen zwischen 0 und 1 (Abb. 5, S.33). Die Konsequenz ist eine relativ schlechte Trennung der Substanzen mit niedrigen AQ. Weil nur Gruppen mit "sehr unterschiedlichen" AQ getrennt werden, kann vermutet werden, daß einige sehr aktive Substanzen die Trennung von weniger aktiven Substanzen, die in dieser Arbeit stärker repräsen-

tiert sind, beeinflussen. Die Unterschiede in der Aktivität, die der pharmakologischen Differenzierung dienen sollen, kommen deshalb in einer Clusteranalyse mit ungleichmäßiger Verteilung der AQ (Abb. 7, S. 36) nicht genügend zum Ausdruck. In diesem Fall kann eine geeignete Transformation die ungünstige Verteilung der AQ verbessern und die tatsächlich existierenden Unterschiede verdeutlichen. Die im weiteren diskutierten Ergebnisse der Clusteranalyse mit arctan-transformierten AQ zeigen, daß die so erhaltene Verbesserung der Verteilung eine deutlichere Trennung der Psychopharmaka ermöglicht.

Anzahl der Substanzen, die in einer Clusteranalyse verglichen werden

Die Benutzung der Clusteranalyse ist erst dann sinnvoll, wenn mehr als 2 Variablen gleichzeitig betrachtet werden. Dadurch, daß verschiedene Pharmaka klassifiziert werden, stellt sich die Frage, wie sich die Tatsache, daß auch andere ZNS-aktive Substanzen mit klassifiziert werden, auf die präklinische Klassifikation der Neuroleptika und Antidepressiva auswirkt. Placebowirkungen werden weitgehend ausgeschlossen, weil in den Wirkungsspektren nur eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt werden.

Beim ersten Ansatz wurden sieben Substanzen in 22 Testen verglichen. Die Klassifikation der Neuroleptika entsprach der klinischen Klassifikation nach KIELHOLZ 1971 und PÖLDINGER 1971 sowie der präklinischen von JANSSEN 1965. Die Antidepressiva wurden eindeutig von den Neuroleptika getrennt (Abb. 6, S.34). Die Auftrennung der Antidepressiva nach der klinischen Klassifikation in Gruppen mit stimmungsaufhellendem Effekt und psychomotorisch aktivierender, bipolarer oder dämpfender Komponente konnte in der tierexperimentellen Klassifikation jedoch nicht erreicht werden (Abb. 6, Seite 3).

Das gleiche Bild für die Neuroleptika und eine weitere Verschlechterung der Klassifikation der Antidepressiva zeigte sich bei einem anderen Ansatz, nämlich der Klassifikation mit 15 Substanzen in 22 Testen (Abb. 8). Die Zuordnung der Neuroleptika Fluphenazin, Haloperidol und später Benzperidol zu einer Gruppe und ebenso die Zuordnung von Chlorpromazin und Chlorprothixen zu einer anderen entsprach der präklinischen Klassifikation nach JANSSEN et al. 1965 und der klinischen Aufteilung der Neuroleptika nach KIELHOLZ 1971 und PÖLDINGER 1971. Dagegen stimmte die Aufteilung der Antidepressiva und der anderen ZNS-aktiven Substanzen nicht bei allen Substanzgruppen mit der klinischen Klassifikation vorgestellt in Tab. V (S.28) überein.

Die schlechte Trennung der Antidepressiva kann im Fehlen von Modellen wie Reserpin-Antagonismus,

Amphetamin-Potenzierung und Interaktion mit biogenen Aminen begründet sein, die von ZETLER 1963, METYSOVA et al. 1963, RIBBENTROP und SCHAUMANN 1965, SCHAUMANN und RIBBENTROP 1966, LOEW u. TAESCHLER 1968, HOFFMEISTER 1969 a, ERIKSOO u. ROTHE 1970, VAN RIEZEN et al. 1973 und 1975, KOSTOWSKI 1976, LEWI u. COLPAERT 1976 c und SPENCER 1976 für die Wirkungsspektren der Antidepressiva als wichtig angesehen werden. Gründe für die in der Arbeit nicht berücksichtigten Tests liegen in der Unvollständigkeit der Datenmatrix, die sich aus der Zielsetzung des Screenings, potenzielle Antidepressiva erst in einer weiteren Phase zu differenzieren, (Siehe 3.1.1), herleitet.

Daher konnten die antidepressiv wirkenden Substanzen nur anhand von Veränderungen des Verhaltens, wie Neugier, Motilität und andere für Antidepressiva nicht genügend spezifische Tests, verglichen werden. Dabei zeigte es sich, daß die in den Wirkungsspektren vorhandene Information zur deutlichen Trennung der Neuroleptika, des Diazepams und des Promethazins von den anderen Substanzen ausreichte. Die beiden Antihistaminika Promethazin und Cyproheptadin wurden verschieden klassifiziert. Promethazin wurde deutlich von den Antidepressiva getrennt, möglicherweise aufgrund der ausgeprägten sedativen Komponente. Trotz der pharmakologischen Unterschiede wurden Cyproheptadin und Amitriptylin als eine Gruppe klassifiziert; der Grund kann in der gemeinsamen anticholinergen und bei hohen Dosierungen sedativen Komponente im Tierversuch liegen.

Phenobarbital nahm eine Sonderstellung ein und wurde in die Gruppe der Antidepressiva eingeordnet. Die pharmakologisch falsche Klassifikation von Phenobarbital kann durch das Fehlen der schon erwähnten für die Antidepressivazuzuordnung wichtigen Modelle und durch die mit den anderen Substanzen gemeinsame dämpfende Wirkung in hohen Dosierungen erklärt werden. Sie hat keine schwerwiegende Bedeutung, da die Abgrenzung zu den Antidepressiva leicht durch einen Narkose-Induktionstest erreicht werden kann.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Verteilung der AQ ausgeglichen sein muß (gleichmäßige Verteilung im ganzen Rechenbereich) und ggf. durch geeignete Transformation zu korrigieren ist. Die Anzahl der untersuchten Substanzen kann, solange der Algorithmus seine Gültigkeit besitzt, ohne wesentliche Beeinflussung der Klassifikationsergebnisse variiert werden. Die Anwendung der Clusteranalyse für den Vergleich von Wirkungsspektren erleichtert die Erstellung einer präklinischen Klassifikation.

5.2 Brauchbarkeit der Clusteranalyse für die retrospektive Optimierung von Screening -Verfahren

Bei der Auswahl der Tests für einen Screening-Block müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden, wie z. B. der erhoffte therapeutische Einsatz der getesteten Substanzen, die Korrelation und Relevanz der erhobenen Befunde mit den in Betracht gezogenen psychischen Erkrankungen sowie auch der Arbeitsaufwand. Letzter spielt aus wissenschaftlicher Sicht eine unter-

geordnete Rolle, ist jedoch wirtschaftlich von erheblicher Bedeutung. Die ethischen Grundsätze bei Tierexperimenten und die Auflagen des Tierschutzgesetzes verlangen das Einschränken sowohl der Zahl der Experimente als auch der eingesetzten Tiere auf ein notwendiges Minimum.

Da ständig Wirkungen von neuartigen Psychopharmaka beschrieben werden (z.B. Clozapin, STILLE und HIPPIUS 1971; Mianserin, VAN RIEZEN 1975), ist es notwendig, das Screening-Verfahren immer wieder neu zu überprüfen, und die benutzten Modelle an dem derzeitigen Wissensstand und an den Fortschritten in der Therapie zu orientieren (SPENCER 1976). Das Abwägen dieser Faktoren soll eine Optimierung des Screenings ermöglichen.

Die Überprüfung der Relevanz von Tierexperimenten und damit ihrer Brauchbarkeit für das Screening kann indirekt über die Korrelation der Wirkungen von bekannten Psychopharmaka im Tierexperiment und in der Klinik erfolgen. Als Beispiel hierfür sei die Arbeit von VINAR und KRŠIAK 1974 genannt, in der die optimale Tagesdosis einiger Neuroleptika (errechnet aus den Angaben von 17 psychiatrischen Kliniken) und die Verbesserung der Krankheitssymptomatik mit den ED₅₀-Werten der gleichen Substanzen in verschiedenen Tierexperimenten korreliert wurden. Ein ähnlicher Vergleich für Antidepressiva wurde von BENEŠOVÁ und NÁHUNEK 1971 publiziert.

Eine andere Möglichkeit einen Screening-Block zusammenzustellen und den Beitrag des Einzelmodells für das Wirkungsspektrum zu ermitteln, zeigen die Arbeiten von STILLE 1966 und JANSSEN et al. 1965, in denen die Bedeutung der Tests im Screening-Block durch die Korrelation der Tests untereinander bei Benutzung von Neuroleptika untersucht wird. LOEW und TAESCHLER 1968 haben Wirkungsspektren aus ausgewählten Tierversuchen errechnet, aus denen neben der präklinischen Klassifikation der Neuroleptika, Antidepressiva und Tranquilizer auch der Beitrag des Einzelversuchs zum Wirkungsspektrum abzuleiten ist und damit die Bedeutung für den Screening-Block.

In dieser Arbeit wurden die oben beschriebenen Verfahren vereinigt, so daß die Optimierung sowohl durch Korrelation der Versuche untereinander als auch durch Untersuchung des Informationsbeitrags der Tests zu den Wirkungsspektren erreicht wurde. Außerdem wurde die Möglichkeit wahrgenommen, aus dem eigenen Datenmaterial diejenigen Methoden nachträglich, d.h. retrospektiv auszusuchen, die für die selbst vorgegebenen Ziele die meiste Information lieferten und sich daher gut für das Erst-Screening eigneten. Wie aus den im weiteren beschriebenen Ansätzen hervorgeht, bietet die Klassifikation von Versuchen in Cluster mit hoher Korrelation zueinander (paarweiser Korrelationskoeffizient, Clusteranalyse BMDP-1M) eine gute Basis zur retrospektiven Optimierung des Screenings. Es wird vermutet,

daß die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Tierversuche von den Wirkungsspektren der untersuchten Standardsubstanzen abhängig sind, und der Screening-Block durch die Auswahl geeigneter Standardsubstanzen in die gewünschte Richtung gesteuert werden kann. Es besteht die Möglichkeit, die zu einem Cluster zusammengefaßten Tierversuche auf ihre Gemeinsamkeiten zu untersuchen, jedoch wird darauf in der Arbeit nicht weiter eingegangen. An dieser Stelle soll nur erwähnt werden, daß bei der Klassifikation nach maximalem Abstand (Abb. 10, S. 42) Cluster 1 vorwiegend aus Versuchen besteht, in denen die Vigilanz der Tiere eine wichtige Rolle spielt, und der Cluster 5 vorwiegend Versuche beinhaltet, die die Substanzen auf ihre antikonvulsive Wirkung hin überprüfen. Bei der Klassifikation der Versuche nach Abstand der Schwerpunkte (Abb. 11, S. 43) ergibt sich ein ähnliches Bild.

Es kann angenommen werden, daß mit der hohen Korrelation der Ergebnisse auch eine hohe Korrelation der Information einhergeht und jeder Versuch aus einem Cluster eine ähnliche Information zum Wirkungsspektrum beisteuert. Das bedeutet, daß auf einige Versuche, besonders in der ersten Phase der Prüfung, verzichtet werden kann (auf die Grenzen der Reduzierung von Versuchen wird in 5.3 eingegangen). Die in der Arbeit untersuchten Blöcke von 5 und 8 Testen stellen eine Auswahl aus 22 Testen nach diesem Prinzip dar. Der Erfolg der Optimierung wurde durch das Aufstellen der präklinischen Klassifikation bei jeder Testanzahl

überprüft. Die zu diesem Zwecke durchgeführten Clusteranalysen (BMDP-2M) zeigen unabhängig von der Anzahl der verwendeten Tests eine gute Trennung der Neuroleptika von den Antidepressiva und den anderen ZNS-aktiven Substanzen. Während die Trennung der Neuroleptika untereinander unabhängig von der Versuchsanzahl bestehen bleibt, gelingt die Trennung der Antidepressiva von den anderen ZNS-aktiven Substanzen bei Verwendung von 5 Tests am besten, wie aus Abb. 6, S. 34 (mit 22 Tests), Abb. 12, 14, 16, S. 47, 48, 50 (mit 5 Tests) und Abb. 13, 15, 17, S. 47, 48, 51 (mit 8 Tests) hervorgeht. Die zunächst erstaunliche Tatsache, daß die Klassifikation anhand weniger Tests (5 gegen 8 und 22 Tests) zu einem besseren Ergebnis führt, läßt sich dadurch erklären, daß die drei Tests Open Field, Hemmung der Apomorphin-Stereotypen und der Tryptamin-Stereotypen (Tab. VI) zur Prüfung der neuroleptischen Wirkung von Bedeutung sind (JANSSEN 1965), jedoch für die Trennung der Antidepressiva von den anderen ZNS-aktiven Substanzen nicht ausreichen (die dabei anfallende Information ist für Antidepressiva unspezifisch). Außerdem kann das Ergebnis des Cardiazol-Antagonismus-Tests in einer Zusammenstellung von 5 Tests genügend Gewicht haben, um die unterschiedliche Wirkung von Phenobarbital den Antidepressiva gegenüber durchzusetzen, wogegen es nach Erweiterung um drei oder bei Verwendung aller 22 Tests, die für Antidepressiva wenig Aussagekraft besitzen (Zunahme an unspezifischer Information), zu fehlerhaften Klassifikationen kommt.

Der Versuch der Sceening-Optimierung mittels der Clusteranalyse kann als erfolgreich angesehen werden, da die auf fünf Testen (Endstufe der Optimierung) aufgebaute präklinische Klassifikation eine bessere Übereinstimmung mit der klinischen Klassifikation ergibt als die auf den Ausgangsdaten (alle verwendeten Tests) basierende präklinische Klassifikation. Der hier angewendete Optimierungsvorgang kann auch für andere Gebiete der Pharmakologie Gültigkeit besitzen, wenn man berücksichtigt, daß zum Erfolg dieser Methode relevante Tierexperimente vorliegen müssen.

Der Aufwand für die Durchführung der Clusteranalyse ist bei der heutigen Entwicklung der EDV gering, besonders dann, wenn man auf Standardprogramme zurückgreift (z. B. die hier benutzten BMDP-Programme der University of California, Los Angeles). Angesichts der erwähnten Nutzeffekte (Datenreduzierung, Gruppierung nach Merkmalen = Aufbereitung zur Interpretation) und des geringen Aufwands ist die Benutzung der Clusteranalyse zur Optimierung von Screening-Verfahren gerechtfertigt.

5.3. Anwendungsmöglichkeiten des Wirksamkeitsvergleichs und der Clusteranalyse im tierexperimentellen Screening

Der Anstoß zur Clusteranalyse kam von Problemen der Botanik, eine Vielzahl von Pflanzen unter

Berücksichtigung einer Reihe von unterschiedlichen Merkmalen zu sortieren (BÜTTNER 1975). Ebenfalls wurde die Clusteranalyse zur Klassifikation von Neuronentypen in einer elektro-physiologischen Arbeit erfolgreich angewendet (HONSBEIN 1975). Die Anwendung in der Psychiatrie wurde von BENTE et al. 1969a vorgestellt und von SELBACH 1969 im Rahmen der Diskussion der Rolle der Neuropharmakologie für die psychiatrische Forschung erwähnt. In der tierexperimentellen Psychopharmakologie wurde die Clusteranalyse von LEWI 1976a zur Klassifikation von Neuroleptika und von DESMEDT et al. 1976 zur Klassifikation von Antidepressiva benutzt.

Eine neusynthetisierte Substanz wird im tierexperimentellen Screening mit der Absicht untersucht, ihre biologische Aktivität festzustellen, ein Wirkungsspektrum zu ermitteln, eine präklinische Klassifikation aufzustellen und dadurch den Vergleich mit anderen neusynthetisierten Substanzen und den bereits vorhandenen Pharmaka zu ermöglichen.

Für diesen Zweck ist eine Auswertung der Versuche und eine damit verbundene Reduktion des Datenumaterials unumgänglich. Wieweit die Datenreduzierung notwendig und zulässig ist, hängt von

der Fragestellung der Auswertung ab. Um die Signifikanz der Befunde abzusichern, werden Einzelversuche oder Versuchsreihen gemäß den statistischen Regeln geplant und durchgeführt. Dagegen werden globale Vorhaben wie das Erst-Screening als ganzes nur selten einer strengen statistischen Planung unterworfen, weil der Aufwand wegen der noch unbekannten Prüfungsfolge zu groß wäre. Das Auffinden von neuen Wirkungsqualitäten ändert das früher geplante Vorgehen und bewirkt damit das Fehlen von Daten oder die Inangriffnahme neuer, nicht geplanter Versuchsreihen. Dadurch wird eine strenge statistische Planung sehr unzulänglich. Globale Auswertungen mit Hilfe rechnerischer Methoden, wie die Aufstellung von Wirkungsspektren, haben häufig deskriptiven Charakter.

Schon in der Einleitung wurde auf die Zweckmäßigkeit, Wirkungsspektren besonders im psychopharmakologischen Screening zu erstellen, hingewiesen. Die Transformation der qualitativen in alternative Daten anhand von Grenzwerten, gebildet aus dem Mittelwert und der zweifachen Standardabweichung, kann als sicher und zuverlässig angesehen werden, weil als Kriterium für die Ja-nein-Entscheidung ein Wert genommen wird, der sich deutlich von den Kontrollwerten unterscheidet. Man muß bei dieser Transformation einen Informationsverlust in Kauf nehmen, der bei einem komplexen Vergleich gerechtfertigt ist. KRAUSHAAR 1953 sowie BROCK und SCHNEIDER 1961 verwendeten

diese Methode auch für Einzelauswertungen, obwohl andere Auswertungsmethoden mit parametrischen Daten einen kleineren Informationsverlust bringen. Ein weiterer Nachteil der Methode besteht darin, daß bipolare Wirkungen von Substanzen nicht zur Geltung kommen. So konnte z. B. eine leichte Erhöhung der Spontanmotilität bei Mäusen nach niedrigen Dosen von Diazepam mit dieser Auswertungsmethode nicht erfaßt werden. Die Schätzung von zwei Quotienten mit umgekehrtem Vorzeichen wurde in Erwägung gezogen, jedoch aufgrund der unsicheren Interpretation der biphasischen, sich überlappenden Effekte wieder verworfen.

Den Nachteilen dieser Transformation kann der Vorteil gegenüber gestellt werden, daß durch ein derartiges Vorgehen überhaupt erst mit geringem Aufwand ein komplexer Vergleich mehrerer Substanzen im Tierexperiment möglich wird.

Die Anwendung des Wirksamkeitsvergleich nach FINNEY 1971 geschah nicht mit der Absicht, exakte Verhältnisse zwischen den Dosis-Wirkungskurven zu ermitteln, sondern mit dem Ziel, die Wirkungen zu relativieren, wobei die Verschiebungen, die sich aus den verschiedenen Steigungen der Geraden ergeben, berücksichtigt werden.

Werden einige flachverlaufende und viele steile Kurven miteinander verglichen oder umgekehrt, so wird sich die Korrektur des Kurvenverlaufs bei den in der Minderzahl befindlichen Kurven stärker ausprägen und ihre Werte im unteren und oberen Wirkungsbereich werden nur annähernd wiedergegeben. In dem Wirksamkeitsvergleich ist eine Homogenitätsprüfung der Daten vor der Neuschätzung des Kurvenverlaufs vorhanden. Diese Prüfung läßt nur geringfügige Veränderungen des tatsächlichen Verlaufs zu, da bei Inhomogenität der Daten (zu große Abweichung vom ursprünglichen Kurvenverlauf) der Vergleich nicht durchgeführt wird.

Die Anwendung wird in einigen Fällen dadurch eingeschränkt, daß der Therapeutische Index nicht exakt bestimmt werden kann. Da es sich bei der Berechnung des Therapeutischen Index um die Gegenüberstellung von LD_5 zu ED_{95} -Werten handelt, (oder von LD_{10} , LD_{20} , LD_{25} zu ED_{90} , ED_{80} , ED_{75} ; siehe BROCK und SCHNEIDER 1961, FINK und HUND 1965, KUSCHINSKY und LÜLLMANN 1972, FORTH 1977) könnte der Quotient nach der Korrektur der Steigung der Dosis-Wirkungskurven im ungünstigen Fall dem wahren Wert nicht mehr entsprechen. Der Wirkungsvergleich kann somit nur unter sorgfältiger Abwägung der Konsequenzen zur Schätzung des Therapeutischen Index verwendet werden. Die Ermittlung des Therapeutischen Index war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit. Die Einschränkungen wurden aus den Erfahrungen abgeleitet, die während der Arbeit mit der Methode des Wirk-

samkeitsvergleichs gemacht wurden und sollen mögliche Fehler bei der Übernahme der Methode vermeiden.

Eine besonders wertvolle Unterstützung für das Screening ist von der Anwendung der Clusteranalyse zu erwarten, wenn viele Substanzen in mehreren Testen verglichen werden und eine deskriptive Beschreibung ausreicht. Dabei kann die Methode dazu dienen, aus einer Gruppe neusynthetisierter Präparate diejenigen auszuwählen, die die günstigsten Wirkungen aufweisen und sich zu einer weiteren breiten Prüfung eignen. Neben den in dieser Arbeit vorgestellten Anwendungsmöglichkeiten der Clusteranalyse zur Optimierung von Screening-Verfahren und zur Erstellung tierexperimenteller Wirkungsspektren von Psychopharmaka sind auch andere Anwendungen der Methode denkbar. Einige von ihnen, die thematisch mit dieser Arbeit in Verbindung stehen, werden im weiteren diskutiert.

Die Clusteranalyse kann beim Aufbau einer Struktur-Wirkungsbeziehung wertvoll sein, da mit ihrer Hilfe ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Wirkung und der Abwandlung der Basisstruktur geschaffen wird. Ein anderer wichtiger Anwendungsbereich ergibt sich aus der anschaulichen Darstellung von tierexperimentellen Daten, die dem klinisch tätigen Pharmakologen die Planung und Durchführung der ersten klinischen Prüfung erleichtern. Durch Variieren der tierexperimentellen Modelle und einem breiten Vergleich der Wirkungen vieler Substanzen können ihre Eigen-

schaften in Bezug auf Haupt- und Nebenwirkung untersucht werden. Somit ergibt sich für diese Methode eine interessante Anwendung bei der Suche nach neuen Wirkungsmechanismen und neuen therapeutischen Prinzipien.

Die Clusteranalyse stellt einen "Ähnlichkeitsvergleich" aller analysierten Daten dar und verdeutlicht Beziehungen zwischen den einzelnen Substanzen, die sonst bei vielen Einzeldaten schwer zu erkennen wären; Einzeldaten werden somit zu einer zusammenfassenden Aussage verarbeitet. Dies birgt jedoch die Gefahr, daß aufgrund dieser Zusammenfassung die Einzelwirkungen in den Hintergrund geraten. Daher ist es bei der Anwendung der Clusteranalyse notwendig, nach der Interpretation der Ergebnisse auf die Einzelwirkungen zurückzukommen. Ein derartiges Vorgehen kann zu neuen Erkenntnissen führen.

Aus den Erfahrungen der vorliegenden Arbeit kann geschlossen werden, daß schon sehr einfache Programme der Clusteranalyse (z. B. LEADER nach SPÄTH 1975) nützliche Informationen beim Aufstellen von Wirkungsspektren vermitteln. Die Anwendung von Rechenverfahren mit einem hohen Rechenaufwand war bislang limitiert, jedoch trifft das beim heutigen Stand der EDV-Entwicklung nicht mehr zu. Es wurde eine Vielzahl von allgemein zugänglichen Programmen für die Bearbeitung solcher Probleme entwickelt. Die Möglichkeit, vorhandene Daten in EDV-Anlagen zu speichern und durch eine rationelle Organisation jederzeit griffbereit zu halten, verringert den zusätzlichen Aufwand, der sonst bei derartigen Auswertungen entstehen würde, im Verhältnis zum Nutzeffekt auf einen unbedeutenden Prozentsatz. Die Methode verlangt zunächst eine Einarbeitung in

die Interpretationsweise der Dendrogramme, ermöglicht jedoch dann, das analysierte Datenmaterial vielseitig zu betrachten. Somit findet die Clusteranalyse im frühen Screenings-Stadium einen festen Platz und bietet bei der Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten eine zusammenfassende Darstellung von pharmakologischen Eigenschaften der untersuchten Präparate. Ebenso kann sie beim Aufbau von Struktur-Wirkungsbeziehungen, bei der Suche nach neuen Wirkungsmechanismen und nach Ansätzen zu neuen Therapien benutzt werden. Die Anwendung der Methode soll jedoch genauso wie andere rechnerische oder statistischen Methoden nur als ein Instrumentarium zur Beschreibung von tierexperimentellen Ergebnissen benutzt werden. Neben der Überprüfung der Ergebnisse auf ihre Logik soll sich die Interpretation auf die während der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse beschränken.

6. Methoden- und Tabellenanhang

6.1. Pharmakologische Methoden

6.1.1. Tiermaterial und -haltung

Es wurden folgende Tierstämme eingesetzt:

SPF-Albino Mäuse Stamm CF 1/W 68 (18 - 25 g)
(Winkelmann/Borchen BRD)

SPF-Albino Ratten Wistar TNO/W 70 (180 - 250 g)
(Winkelmann/Borchen BRD)

Als Tierfutter fanden die Fertigprodukte Sniff/M für Mäuse und Sniff/R für Ratten (Fa. Intermast, Soest BRD) Verwendung.

Den Tieren wurde 16 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen; sie hatten freien Zugang zu Wasser.

Zur Gewährleistung gleicher Ausgangsbedingungen erfolgte die Haltung der Tiere in klimatisierten Räumen bei einer Temperatur von $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ und bei einer Luftfeuchtigkeit von 50 - 60%. Die Beleuchtung im Tierstall wechselte automatisch im Tages- (6.00 - 20.00 Uhr; 2 x 65 Watt pro Osram L-Doppelleuchte) und Nachtrhythmus (20.00 - 6.00 Uhr; Dunkelheit). Die Luft wurde durch UV-Steril-Airlampen, (Köhler/Frankfurt, BRD) keimarm gehalten.

Erst nach 7-tägiger Akklimatisationszeit wurden die Tiere in die Versuche genommen. Am Versuchstag blieben sie bis etwa 7 Uhr im Tierstall und wurden dann in die Versuchsräume gebracht.

6.1.2 Methodenbeschreibung

1. Spontanmotilität in Laufrädern (Maus) (KEHRHAHN, 1973)

Die Motilitätsmessung wird in Laufrädern (Fa. Bundschuh) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Am ersten Versuchstag werden Leistungsgruppen gebildet, am zweiten Tag wird bei den so gebildeten Tiergruppen die Motilität während einer Stunde gemessen. Die Auswertung erfolgt gegen die zeitlich und leistungsmäßig zugehörige Kontrollgruppe, die nur mit Placebo behandelt wurde. Bei den behandelten Gruppen wird es als Reaktion bewertet, wenn die Tiere eine Leistung zeigen, die unter dem Grenzwert der Kontrolle liegt ($\bar{X}$ - Mittelwert; SA - Standardabweichung; $G = \bar{X} - 2 SA$).

2. Hot Plate-Analgesie (Maus) (EDDY und LEIMBACH, 1953; NIESCHULZ et al., 1955)

Der Versuch wird auf einer mit einem Flüssigkeitsthermostat (Fa. Bundschuh) temperierten ($56^{\circ} C \pm 1^{\circ} C$), heißen Platte vorgenommen. Es wird die Zeit ermittelt, in der das Tier auf einen Wärmereiz reagiert. Als Reaktion wird alternativ ein Quiekton, das Lecken an den Pfoten, das Hochspringen oder das Schlagen mit den Hinterpfoten gewertet. Die Auswertung erfolgt durch Auszählen der Mäuse in der behandelten Gruppe, die einen größeren Zeitintervall bis zum Eintreten der Reaktion aufweisen als der Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} + 2 SA$).

3. Cardiazolkrampf-Antagonismus (Maus)
(BASTIAN et al., 1959)

Die Cardiazol¹⁾-Infusion (10 mg/ml) erfolgt i.v. in die Schwanzvene mit einer Geschwindigkeit von 0,2 ml/min (Infusor Fa. Braun). Es wird die Infusionszeit bis zum Auftreten von klonischen und tonischen Krämpfen festgehalten. In der Kontrollgruppe müssen 80 - 100% der Tiere eine vollständige Extension der hinteren Extremitäten zeigen. Ist die Dauer der Infusion länger als beim Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} + SA$; G erfahrungsgemäß 60 - 90 sec.), so wird die Reaktion des Tieres als positiv beurteilt. Die Dauer der Infusion beträgt höchstens 3 Minuten.

4. Strychninkrampf-Antagonismus (Maus)
(DOMENJOZ und THEOBALD, 1959)

Die Strychnin²⁾-Infusion (0,125 mg/ml) erfolgt i.v. in die Schwanzvene mit einer Geschwindigkeit von 0,2 ml/min (Infusor Fa. Braun). Es wird die Infusionszeit bis zum Auftreten von tonischen Krämpfen festgehalten. In der Kontrollgruppe müssen 80 - 100% der Tiere eine vollständige Extension der hinteren Extremitäten zeigen. Ist die Dauer der Infusion länger als beim Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} + 2 SA$), so wird die Reaktion des Tieres als positiv bewertet. Die Dauer der Infusion beträgt höchstens 3 Minuten.

1) Cardiazol = Pentamethylentetrazol, E. Merck

2) Strychnin, E. Merck.

5. Rotarod-Test (Maus)
(KINNARD und CARR, 1957)

Drei Tage vor Versuchsbeginn werden die Mäuse einmal täglich auf die Rotarod-Apparatur (Treadmil 7600 Ugo Basile) gesetzt. Nur solche Tiere, die am ersten Tag nach 32 Umdrehungen und am zweiten und dritten Tag nach 80 Umdrehungen (300 Sekunden) nicht herunterfallen, werden für den Versuch ausgewählt. Die Rotationsgeschwindigkeit beträgt 16 Umdrehungen pro Minute. Die Tiere werden unmittelbar nach der Substanzbehandlung für 300 Sekunden auf die Apparatur gesetzt. Der gleiche Test wird 3mal wiederholt (1/2 Stunde, 1 Stunde, 2 Stunden nach Behandlung). Die Auswertung des Versuches erfolgt durch Bestimmung der Tieranzahl, die eine Stunde nach p.o. Behandlung die normale Leistung von 80 Umdrehungen $\hat{=}$ 300 Sekunden nicht erreicht hat.

6. Rotarod-Test (Ratte)
(KINNARD und CARR, 1957)

Drei Tage vor Versuchsbeginn werden die Ratten einmal täglich auf die Rotarod-Apparatur (Treadmil 7700 Ugo Basile) gesetzt. Nur solche Tiere, die am ersten Tag nach 10 Umdrehungen, am zweiten und dritten Tag nach 40 Umdrehungen nicht heruntergefallen sind, werden für den Versuch ausgewählt. Die Rotationsgeschwindigkeit beträgt 8 Umdrehungen pro Minute. Die Tiere werden unmittelbar nach der Substanzbehandlung für 300 Sekunden auf die Apparatur gesetzt. Der gleiche Test wird 3mal wiederholt (1/2 Stunde, 1 Stunde, 2 Stunden nach Behandlung). Die Auswertung des Versuches erfolgt durch Bestimmung der Tieranzahl, die eine Stunde nach p.o. Behandlung die normale Leistung von 40 Umdrehungen $\hat{=}$ 300 Sekunden nicht erreicht hat.

7. Chimney-Test (Maus)
(TURNER, 1965)

In diesem Test wird die Dauer des Rückwärtslaufens von Mäusen in einem Glasrohr gemessen. Das Glasrohr ist insgesamt 30 cm, die Laufstrecke (vom Anfang des Rohres bis zur Endmarke) 20 cm lang. Der Durchmesser des Rohres beträgt für Mäuse, die etwa 16 - 18 g schwer sind, $\varnothing = 22$ mm, für 18 - 20 g schwere Mäuse $\varnothing = \text{ca. } 25$ mm und für Mäuse, die schwerer als 20 g sind, $\varnothing = \text{ca. } 28$ mm. Vor Verabreichung der Substanz werden alle Tiere getestet. Tiere, die nicht innerhalb von 10 Sekunden eine 20 cm lange Strecke zurücklegen, werden nicht in den Versuch aufgenommen. Die Auswertung erfolgt durch Auszählen der Tiere, die eine positive Reaktion zeigen, d. h. bei diesen Tieren dauert das Rückwärtslaufen durch die Röhre länger als beim Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} + 2 \text{ SA}$).

8. Open Field (Ratte)
(TURNER, 1968)

Die Beobachtungen werden in einer Open Field-Vorrichtung (Eigenbau, Fa. Thiemann) durchgeführt, die aus einer runden Fläche ($\varnothing = 1,8$ m) mit 30 x 30 Quadraten besteht (weiße Fläche, schwarz gekennzeichnete Grenzlinien). Die Fläche ist mit durchsichtigen Plexiglaswänden abgegrenzt. Die Tiere sollen mindestens 2 Tage vor dem Test in den Versuchsraum gebracht werden, um sich an die Umgebung zu gewöhnen.

Die Beobachtung wird mittels einer Fernsehanlage (Philips) durchgeführt. Die Beleuchtung erfolgt durch 2 Osram-Doppelleuchten, 2 x 65 W, die an 2 Seiten angebracht sind. Für den Versuch werden die Tiere in die Mitte des Feldes gesetzt und 10 Minuten beobachtet. Folgende beobachtete Parameter werden mit Hilfe einer Differenziertastatur gezählt: 1) Anzahl der überschrittenen Quadrate, 2) Anzahl des Aufsetzens auf die Hinterpfoten, 3) Zahl der Anlehnungen an die Wand, 4) Anzahl der Putzbewegungen, 5) Anzahl von Kopfbewegung und Schnüffeln, 6) Zahl der Kot-Boli. Die Beobachtungen sind stets von dem gleichen Versuchsleiter durchzuführen. Die Versuche werden vormittags zwischen 9 und 12 Uhr und nachmittags zwischen 14 und 16 Uhr vorgenommen. Die Auswertung erfolgt gegen die der Tageszeit zugehörige Kontrollgruppe. Als Auswerteparameter wird nur die Anzahl der überschrittenen Quadrate berücksichtigt. Eine positive Reaktion liegt vor, wenn die Zahl der überschrittenen Felder bei den behandelten Tieren kleiner ist als beim Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} - 2 SA$).

9. Lochplatte-Neugier (Maus)

siehe Beschreibung unter 10

10. Lochplatte-Motilität (Maus)

(BOISSIER und SIMON, 1967; MINCK et al., 1974)

Der Versuch wird auf der Lochplatte (Fa. Bundschuh, 4 Quadrate, 16 Löcher) bei indirekter Beleuchtung durchgeführt (60 Watt, 50 cm von der Wand entfernt auf die Wand gerichtetes Licht). Die Tiere werden einzeln über einen Zeitraum von 5 Minuten auf der Lochplatte beob-

achtet. Die Anzahl der Explorationen (Hineinschauen in die Löcher = Neugier) und die Anzahl der überschrittenen Quadrate (Motilität) werden über Lichtschranken automatisch gezählt. Der Versuch wird nur vormittags zwischen 9 und 12 Uhr durchgeführt. Die Auswertung erfolgt an dem gleichen Tiermaterial getrennt, einmal für die Neugier (9), das andere Mal für die Motilität (10). Als positive Reaktion wird gewertet, wenn die behandelten Mäuse weniger Neugier oder Motilität zeigen als der aus der Kontrolle errechnete Grenzwert ($G = \bar{X} - 2 SA$).

11. Apomorphin-Stereotypien-Antagonismus (Ratte)
(JANSSEN et al., 1965; MENGE und BRAND, 1971)

Für den Versuch werden je 5 Tiere in Makrolonkäfigen gehalten, in denen sich am Boden ein flexibles Kunststoffgitter befindet. Zu Beginn des Versuches wird den Tieren 5 mg/kg Apomorphinhydrochlorid (Woelen) in physiologischer Kochsalzlösung (2 %ige Lösung) subkutan injiziert. 1/2 Stunde nach der Apomorphin-Applikation wird das Verhalten der Tiere daraufhin beobachtet, ob sie das typische Zwangsnagen (chewing, gnawing, licking, sniffing) zeigen. Als positive Reaktion wird gewertet, wenn die Tiere kein Zwangsnagen (Stereotypien) zeigen.

12. Amphetamin-Stereotypien-Antagonismus (Ratte)
(JANSSEN et al., 1965; RANDRUP und MUNKVAD, 1968; TAYLOR et al., 1974)

Für den Versuch werden je 5 Tiere in Makrolonkäfigen gehalten, in denen sich am Boden ein flexibles Kunststoffgitter befindet. Zu Beginn des Versuches wird den Tieren 10 mg/kg Amphetamin-

sulfat (E. Merck) in physiologischer Kochsalzlösung subkutan injiziert. 1 Stunde nach der Amphetamin-Applikation wird die Zahl der Tiere protokolliert, die das typische Zwangsnagen (chewing, gnawing, licking, sniffing) nicht zeigen.

13. Tryptamin-Stereotypien-Antagonismus (Ratte)
(JANSSEN et al., 1965)

1 Stunde nach Substanzapplikation wird 40 mg/kg Tryptaminmonochlorid (E. Merck) intravenös verabreicht. Sofort nach der Injektion wird das Tier in einen Makrolonkäfig gesetzt und beobachtet. Das Auftreten oder Ausbleiben der Stereotypien ("Klavierspieler"-ähnlichen Bewegungen der Vorderpfoten, Rückwärtsgehen und Strecken der hinteren Glieder) wird protokolliert. Als positive Reaktion wird gewertet, wenn das Tier keine Stereotypien zeigt.

14. Nikotin-Antagonismus (Konvulsion) (Maus)
(ORCUTT et al., 1963; ACETO, 1975)

1 Stunde nach der Substanzapplikation wird allen Tieren 0,625 mg/kg* (-) Nikotin (Fluka AG) in einem Volumen von 0,1 ml/10 g innerhalb von 2 Sekunden i.v. injiziert. Die Nikotin-

* Die Dosis 0,625 mg/kg entspricht in etwa der ED 95 für tonische Krämpfe, die in Vorversuchen an weiblichen Mäusen ermittelt wurde.

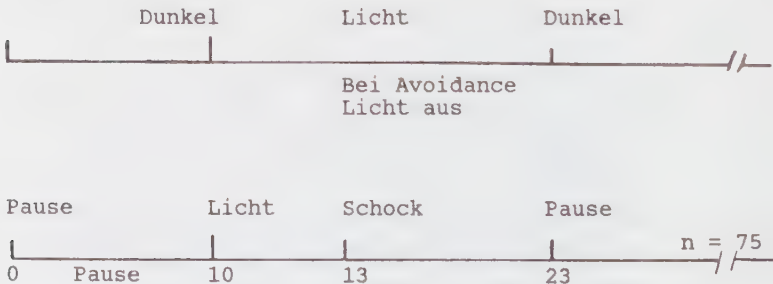
dosis von 0,625 mg/kg i.v. verursacht bei allen Kontrolltieren innerhalb von 10 - 20 Sekunden nach Injektion tonische und klonische Krämpfe. Die mit Substanz vorbehandelten Tiere werden nach der Injektion 1 Minute lang beobachtet und die Latenzzeit wird sekundengenau vom Injektionsende bis zum Beginn der ersten Krämpfe ermittelt. Als positive Reaktion wird es gewertet, wenn die Krämpfe der behandelten Tiere später (oder gar nicht) auftreten als bei dem Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} + 2 \text{ SA}$).

15. Pilocarpin-Salivation (Maus)
(RICHTER, 1966)

5 Minuten nach der Narkotisierung mit 0,4 ml einer 9 %igen Urethanlösung (i.p.-Applikation) erhalten die Tiere die Testsubstanz. 30 Minuten nach der Urethangabe wird jedem Tier 0,1 ml pro 10 g einer 0,02%igen Pilocarpinchloridlösung (E. Merck, Darmstadt) subkutan appliziert. Unmittelbar danach werden die Tiere mit dem Kopf nach unten auf eine schiefe Ebene (Neigung von 45° , Eigenbau Fa. Thiemann) gelegt, die mit einer Schicht Filterpapier (MN 713, Fa. Macherey) bedeckt ist. Nach der Pilocarpinbehandlung wird die Speichelflußstärke 20 Minuten lang registriert, indem die Tiere alle 5 Minuten auf eine neue Stelle gelegt und die Speichelflächen auf dem Filterpapier eingezeichnet werden. Die Bestimmung der Salivationsstärke erfolgt durch planimetrische Vermessung der einzelnen Speichelflächen. Als positive Reaktion wird es gewertet, wenn die Speichelfläche der behandelten Tiere kleiner ist als die des Grenzwertes der Kontrolle ($G = \bar{X} - 2 \text{ SA}$).

16. Shuttle Box (Conditional Avoidance) (Ratte)
(Janssen und Niemegeers, 1961)

In diesem Test wird die hemmende Wirkung von Substanzen auf das "Conditioned Avoidance Behaviour" der Ratte erfaßt. Die Untersuchung wird mit Hilfe des Automatic Reflex Conditioner (Basile) durchgeführt. Als bedingter Stimulus wird ein Lichtsignal mit konstanter Intensität (10 Watt) und als unbedingter Stimulus ein elektrischer Schock mit konstanter Spannung (85 Volt) verwendet. Die Gesamtzahl der "Avoidance" eines Versuches bei jedem Tier wird mit einem Zähler kumulativ gemessen. Außerdem werden die Einzelversuche graphisch registriert. Das Training wird solange fortgesetzt, bis alle Tiere eine Latenzzeit von etwa 200 Sekunden (Gesamtzeit bei 75 möglichen Avoidance) erreicht haben und weitgehend im Stande sind, den elektrischen Schock zu vermeiden (nicht mehr als 10 Schocks bei 75 Schockmöglichkeiten). Der Verlauf des Versuches wird automatisch gesteuert, den Ablauf des Versuches zeigt folgende Skizze:



Bereits 1 Tag vor dem eigentlichen Test wird mit den Tieren ein Kontrollversuch durchgeführt (Behandlung mit 1 ml/100 g Tylose). Sie dienen

damit als Eigenkontrolle. Am Versuchstag wird allen Tieren die Testsubstanz per os appliziert. Pro Dosis werden jeweils 8 - 12 Tiere verwendet. Alle Versuche werden in einem verdunkelten Labor bei eingeschalteter Klimaanlage und weitgehend konstanter Geräuschkulisse durchgeführt. Die Auswertung erfolgt durch Auszählen der Tiere, deren Gesamtzeit der Avoidance größer ist als der Grenzwert der Kontrolle ($G = \bar{X} + 2 SA$).

17. Elektroschock-Induzierte Aggression (Maus)
(VAN RIEZEN et al., 1973)

In Vorversuchen werden die männlichen Tiere in Gruppen à 2 Mäuse eingeteilt und in Bezug auf ihr elektrisch induziertes Aggressionsverhalten überprüft. Mäuse, die ein bestimmtes Aggressionsverhalten (4 Kampfstellungen) nicht erreichen, werden für diesen Versuch nicht verwendet. Für die Voruntersuchung werden die Tiere paarweise in einen 6 x 6 großen Makrolonkäfig (Eigenbau Fa. Thiemann) mit Metallgitterboden gesetzt, dessen Gitter mit einem elektrischen Stimulator (Hugo Sachs Elektronik) verbunden ist. Reizparameter: Impulsdauer 1 msec., Intensität 5 mA., Eigenfrequenz 7 Hz, im Wechsel: Reiz 5 sec. und Pause 5 sec., Gesamtdauer 3 min. Während dieser Zeit wird die Zahl der Angriffsversuche und Kampfstellungen gezählt. Als Attacken bzw. Angriffsversuche sind dabei Boxerposition, Schwingen mit dem Schwanz und Beißen definiert. Die Summe aller Angriffsstellungen wird protokolliert. 1 Stunde nach der Substanzapplikation erfolgt die eigentliche Aggressionsprüfung in gleicher Weise wie bei der Voruntersuchung. Als positive Reaktion wird es gewertet, wenn Tierpaare keine Aggression zeigen (≤ 4 Kampfstellungen).

18. Katalepsie (Eigenwirkung der Substanz)
Score $\geq$ 4 (Ratte)

siehe Beschreibung unter 19.

19. Katalepsie (Eigenwirkung der Substanz)
Score = 6 (Ratte)
(JANSSEN et al., 1965; COSTALL und NAYLOR, 1974)

1 Stunde nach der Substanzapplikation wird die Katalepsie von 2 Beobachtern unabhängig beurteilt. Katalepsiesymptome liegen vor, wenn Tiere, die in eine anomale Position gebracht werden, in dieser Stellung verharren. Zur Beurteilung der Ausprägung der Katalepsie wird die Ratte mit den Vorderpfoten an den oberen Rand der vertikal stehenden Käfigwand gehängt. Als Bewertungsgrundlage dienen folgende Scores:
0 = keine Katalepsie, 1 = leichte, zweifelhafte Katalepsie, 2 = Katalepsie mittlerer Intensität, 3 = deutlich ausgeprägte Katalepsie. Die höchstmögliche Punktzahl für eine Ratte beträgt 6 (maximale Katalepsie), d.h. wenn beide Beobachter den Score 3 angeben. Zum Zweck der Differenzierung von Substanzen mit deutlicher und starker Katalepsie wird die Auswertung 2mal an dem gleichen Tiermaterial vorgenommen, indem die ED 50 für Score $\geq$ 4 und die ED 50 für Score = 6 von jeder Substanz bestimmt wird.

20. L-Noradrenalin-Toxizität-Antagonismus (Ratte)
(JANSSEN et al., 1965)

Den weiblichen Ratten (ab 150 g) wird 1 Stunde nach Substanzapplikation 1,6 mg/kg L-Noradrenalin (Arterenol R/Hoechst) in 0,2 ml/100 g in die Schwanzvene injiziert. Gewöhnlich sterben alle

Tiere der Kontrollgruppen innerhalb der ersten Stunde. Zur Auswertung eines protektiven Drogen-effektes wird nach 24 Stunden festgestellt, wie viele Tiere die Gruppe überlebt haben.

21. Ptosis (Eigenwirkung der Substanz)
Score $\leq$ 4 (Ratte)

siehe Beschreibung unter 22.

22. Ptosis (Eigenwirkung der Substanz)
Score = 0 (Ratte)
(JANSSEN et al., 1965)

1 Stunde nach der Substanzapplikation wird die Ptosis von 2 Beobachtern unabhängig beurteilt. Die Beobachter nehmen die Käfige aus den Ständen, stellen sie auf den Tisch und beurteilen wie weit die Tiere die Lidspalte öffnen. Als Bewertungsgrundlage dienen folgende Scores: 0 = Augen ganz geschlossen, 2 = halb offene Augen, 4 = weit geöffnete Augen, 1 und 3 = dazwischenliegende Bewertung. Die höchstmögliche Beurteilung einer Ptosis für eine Ratte beträgt 0, wenn beide Beobachter unabhängig voneinander mit 0 bewerten (die kleinste 8), der endgültige Score ist die Summe der Punktzahl der einzelnen Beobachter). Zum Zweck der Differenzierung von Substanzen mit deutlicher und starker Ptosis wird die Auswertung 2mal an dem gleichen Tiermaterial vorgenommen, indem die ED 50 für Score $\leq$ 4 und die ED 50 für Score = 0 für jede Substanz bestimmt wird.

6.1.3 Material- und Geräteliste

Automatic Reflex Conditioner, Fabrikat Ugo Basile, geliefert durch Fa. Rhema, Hofheim, BRD.

Einmalspritzen 1 - 5 ml, Fa. B. Braun, Melsungen, BRD.

Einmalkanülen Nr. 18, Nr. 17, Fa. B. Braun, Melsungen, BRD.

Elektrostimulator, Fa. Hugo Sachs Elektronik, Hugstetten, BRD.

Glasrohre für Chimney-Test, Fa. Schlee, Witten, BRD.

Hot-plate Vorrichtung, Fa. Rhema, Hofheim, BRD.

Infusor Typ E, Fa. B. Braun, Melsungen, BRD.

Käfig für Elektroschock-induzierte Aggression Maus. Eigenbau, Werkstatt Fa. Dr. Thiemann, Lünen, BRD.

Laufräder, Fa. Rhema, Hofheim, BRD.

Lochplatten-Vorrichtung, Fa. Rhema, Hofheim, BRD.

Open Field Vorrichtung, Eigenbau, Werkstatt Fa. Dr. Thiemann, Lünen, BRD.

Rotarod-Apparatur Treadmil (7600 für Mäuse und 7700 für Ratten), Fabrikat Ugo Basile, geliefert durch Fa. Rhema, Hofheim, BRD.

Starre Metallsonde für Mäuse und Ratten, Fa. Heuptner, BRD.

Haltevorrichtung für Pilocarpin Salivation Eigenbau, Werkstatt Fa. Dr. Thiemann, Lünen, BRD.

6.1.4 Substanzen

Amitriptylin - Sharp + Dohme, München, BRD.

d-Amphetaminsulfat - E. Merck, Darmstadt, BRD.

Apomorphin-HCl - M. Woelen, Eschwege, BRD.

Arterenol^(R) (L-Noradrenalin) - Hoechst, Frankfurt, BRD.

Benzperidol - Janssen, Düsseldorf, BRD.

Cardiazol = Pentamethylentetrazol - E. Merck, Darmstadt, BRD.

Chlorpromazin - Bayer, Leverkusen, BRD.

Chlorprothixen - Tropon-Werke, Köln, BRD.

Cyproheptadin - Bayer, Leverkusen, BRD.

Chlorimipramin - Geigy, Wehr-Baden, BRD.

Doxepin - Boehringer, Mannheim, BRD.

Desipramin - Geigy, Wehr-Baden, BRD.

Diazepam - La Roche, Grenzach-Wyhlen, BRD.

Fluphenazin - Byk-Gulden, Konstanz, BRD.
Haloperidol - Janssen, Düsseldorf, BRD.
Imipramin-HCl - Geigy, Wehr-Baden, BRD.
Mianserin - Organon, Oss, Niederlande.
(-)-Nikotin - Fluka, Buchs, Schweiz.
Phenobarbital-Na - E. Merck, Darmstadt, BRD.
Pilocarpin-HCl - E. Merck, Darmstadt, BRD.
Promethazin - Bayer, Leverkusen, BRD.
Strychnin - E. Merck, Darmstadt, BRD.
Tryptamin-HCl - E. Merck, Darmstadt, BRD.
Urethan - E. Merck, Darmstadt, BRD.

6.2. Tabellennanhang

Substanz Name	Versuchs Name	AMITRIPTYLIN	BENZFLURIDOL	CHLORPHENAZIN	CHLORPHTHIDIN	CYPROHEPTADIN	CHLORIMIPRAMIN	DOXEPIN	DESMETIPRAMIN	FLUPHENAZIN	HALOPERIDOL	IMIPRAMIN	MANSEPRIN	PHENOBARBITAL	PROTHIOKAZIN	DIAZEPAM
1. Spontanmotilität		0.050	1.497	0.785	1.198	1.837	0.000	0.129	0.080	1.540	1.519	0.050	0.226	0.301	0.100	1.012
2. Hot Plate		0.100	0.690	0.785	0.710	0.000	0.080	0.000	0.217	1.175	1.080	0.060	0.337	0.000	1.307	1.307
3. Cardiazol-Antagonismus		0.159	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.291	0.000	0.785
4. Strychnin-Antagonismus		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.282	0.000	0.785
5. Rotarod Maus		0.006	0.937	0.785	1.451	0.129	0.050	0.080	0.100	1.303	1.401	0.030	0.080	0.090	0.060	0.961
6. Rotarod Ratte		0.000	1.478	0.785	1.173	0.060	0.080	0.129	0.050	1.388	1.551	0.080	0.050	0.000	0.000	1.188
7. Chimney Test		0.080	1.183	0.785	0.815	0.456	0.070	0.060	0.119	0.631	0.704	0.030	0.080	0.100	0.824	0.656
8. Open Field		0.533	1.547	0.785	1.088	0.398	0.636	0.070	0.000	1.325	1.558	0.439	1.325	0.526	0.000	1.258
9. Lochplatte-Neugier		0.159	1.498	0.785	1.029	0.337	0.000	0.000	0.000	1.477	1.478	0.000	0.000	0.000	0.000	0.815
10. Lochplatte-Motilität		0.000	1.068	0.785	1.472	0.050	0.000	0.000	0.000	1.162	1.479	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
11. Apomorphin-Stereotypen		0.000	0.785	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.196	0.662	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
12. Amphetamin-Stereotypen		0.000	1.545	0.785	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.474	1.544	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
13. Tryptamin-Stereotypen		0.000	0.398	0.785	0.456	0.611	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.828	0.000	0.000	0.000
14. Nikotin-Antagonismus		1.500	0.119	0.785	0.520	1.125	0.080	0.110	0.372	0.415	0.000	0.129	0.060	1.279	0.159	1.536
15. Pilocarpin-Salivation		1.304	0.000	0.785	1.157	1.469	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.472	0.000	0.000	1.236	0.000
16. Conditioned Avoidance		0.080	1.512	0.785	0.937	0.372	0.000	0.000	0.000	1.500	1.521	0.000	0.129	0.197	0.040	0.301
17. Elektr.-induz.-Aggression		0.050	0.687	0.785	0.617	0.090	0.010	0.070	0.000	1.274	0.744	0.030	0.070	0.000	0.119	0.057
18. Katalepsie "≈6"		0.282	1.440	0.785	0.354	0.080	0.000	0.000	0.000	0.919	1.336	0.000	0.000	0.050	0.000	0.951
19. Katalepsie "≈24"		0.149	1.175	0.785	0.415	0.000	0.000	0.000	0.000	0.842*	1.367	0.000	0.000	0.000	0.000	0.518
20. L-Noradrenalin-Antagonismus		0.000	1.471	0.785	0.911	0.010	0.000	0.000	0.000	0.824	0.346	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
21. Ptoxis "≈4"		0.110	1.516	0.785	0.611	0.129	0.000	0.000	0.000	1.427	1.473	0.000	0.000	0.149	0.000	0.431
22. Ptoxis "≈0"		0.000	1.533	0.785	0.363	0.000	0.000	0.000	0.000	1.429	1.440	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Tabelle VII: Zusammenstellung der Aktivitätsquotienten nach der arithm.-Transformation

7.

Literaturverzeichnis

Aceto, M.D.:

The antinicotinic effects of drugs with clinically useful sedative - antianxiety properties.

Pharmacology 13, 458 - 464 (1975).

Bastian, J.W.; Krause, W.E.; Ridlon, S.A.; Ercoli, N.:
CNS drug specificity as determined by the mouse intravenous pentylenetetrazol technique.

J. Pharmacol. exp. Therap. 127, 75 - 80 (1959)

Barzaghi, F.; Fournex, R.; Mantegazza, P.:

Pharmacological and toxicological properties of Clobazam, a new psychotherapeutic agent.

Arzneim.-Forsch. 23, 683 - 686 (1973)

Bauer, M.K.:

Statistische Aspekte bei der Klassifizierung von Psychopharmaka.

Diplomarbeit Lehrstuhl Math. Statistik I, Universität Dortmund (1979)

Benešová, O.; Náhunek, K.:

Correlation between the experimental data from animal studies and therapeutical effects of antidepressant drugs.

Psychopharmacologia (Berl. 20, 337 - 347 (1971)

Benkert, O.; Hippus, H.:

Die Aufgaben der klinischen Psychiatrie bei der Entwicklung neuer Psychopharmaka.

Arzneim.-Forsch. 25, 1195 - 1201 (1975)

Bente, D.; Engelmeier, M.-P.; Heinrich, K.;
Hippius, H.; Schmitt, W.:
Methodenkritische Untersuchungen zur Anwendung
multivariater Verfahren bei psychiatrischen Alter-
nativmerkmalen.
Arzneim.-Forsch. 19, 405 - 408 (1969a)

Bente, D.:
Methodische Probleme der klinisch-psychopharmako-
logischen Forschung, dargestellt am Beispiel der
Antidepressiva.
Arzneim.-Forsch. 19, 806 - 808 (1969b)

Berkson, J.M.D.:
Application of the logistic function to bio-assay.
J. Am. Stat. Ass. 39, 357 - 365 (1944)

Bobon, D.P.:
Classifications and terminology of psychotropic drugs.
Pharmakopsychiat. 6, 1 - 12 (1973)

Bock, P. R.; Pollock, B.; Schach, S.; Fuchs, A.;
Lohaus, R.:
Classification of psychoactive drugs by visually
evoked potentials in rabbits by means of multiple
discriminant analysis.
Arzneim.-Forsch. 26, 1308 - 1320 (1976)

Boissier, J.R.; Simon, P.:
Automatisation du test de la Planche à Trous.
Physiology and Behaviour, 2., 447 - 448 (1967)

BMDP-1M/BMDP-2M - Custeranalysis on variables.
Biomedical computer programs. University
of California, Los Angeles
Program ver. Feb. 1976, Manual date 1975

Brock, N.; Geks, F.J.:
Die Bestimmung der therapeutischen Breite von
Arzneimitteln.
Arzneim.-Forsch. 1, 63 - 73 (1951)

Brock, N.; Schneider, B.:
Pharmakologische Charakterisierung von Arzneimitteln
mit Hilfe des Therapeutischen Index.
Arzneim.-Forsch. 11, 1 - 7 (1961)

Brock, N.; Schneider, B.:
Ein Screening-System für krebswirksame Substanzen
auf der Grundlage des Therapeutischen Index.
Arzneim.-Forsch. 14, 171 - 176 (1964)

Brock, N.; Schneider, B.:
Quantitative Methoden bei der pharmakotherapeutischen
Bewertung von Arzneimitteln - Auswertung, Planung,
Screening.
Biometrische Zeitschrift 8, 147 - 159 (1966)

Büch, H. P.; Büch, U.:
Narkotika. In: Forth. W. Henschel, D.; Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut Mannheim (1975), 377 - 382

Büttner, J.:

Zur Clusteranalyse

Biometrische Zeitschrift 17, 163 - 179 (1975)

Busch, H.; Müller-Oerlinghausen, B.:

Psychopharmaka, In: Kuemmerle, H.P.

Methoden der klinischen Pharmakologie

Urban & Schwarzenberg, München (1978)

Cerletti, A.:

Comparison of abnormal behavioral states induced
by psychotropic drugs in animals and men.

Neuropsychopharm. I, 117 - 123 (1959)

Coper, H.; Hippius, H.; Selbach, H.:

Einführende Bemerkungen: Zum Stand der Therapie
mit Antidepressiva.

Arzneim.-Forsch 19, 835 - 837 (1969)

Coper, H.:

Pharmakotherapie von Psychosen und psychoreaktiven

Störungen In.: Forth, W.; Henschel, D.; Rummel, W.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie

Bibliographisches Institut Mannheim 3, 437 - 438 (1975)

Costall, B.; Naylor, R.J.:

On catalepsy and catatonia and the predictability of
the catalepsy test for neuroleptic activity.

Psychopharmacologia (Berl.) 34, 233 - 241 (1974)

Daleva, L.; Nikolova, M.; Stefanova, D.:
A battery of tests used for the evaluation of
minor tranquillizers.

Activa nervosa superior 14, 46 - 49 (1972)

Desmedt, L. K.C.; Niemegeers, C. J. E.; Lewi, P. J.;
Janssen, P. A. J.:

Antagonism of maximal metrazol seizures in rats and
its relevance to an experimental classification of
antiepileptic drugs.

Arzneim.-Forsch. 26, 1592 - 1602 (1976).

Dixon, W.J. et al.:

Rechenprogramm BMD-07, Description of Strata with histograms
Helath sciences computing facility. University of Cali-
fornia, Los Angeles (1970)

Domenjoz, R.; Theobald, W.:

Zur Pharmakologie des Tafranil®

Arch. int. Pharmacodyn. CXX, 450 - 488 (1959)

Druckrey, H.:

Dosis und Wirkung (im "Wahrscheinlichkeitsnetz")

Arzneim.-Forsch. 3, 394 - 398 (1953)

Eddy, N.B.; Leimbach, D.:

Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienyl-
buthylamines.

J. Pharmacol. exp. Therap. 107, 385 - 393 (1953)

Eriksoo, E.; Rohte, O.:
Chemistry and pharmacology of a new potential
antidepressant.
Arzneim.-Forsch. 20, 1561 - 1569 (1970)

Fink, H.; Hund, G.:
Probitanalyse mittels programmgesteuerter Rechen-
anlagen.
Arzneim.-Forsch. 15, 624 - 630 (1965)

Finney, D.J.:
Probit analysis. Cambridge Univ. Press, third ed.,
Cambridge (1971) Kap. 6, 100 - 126

Fleischhauer, J.; Al-Shaltchi, B.; Brändli, A.:
Bericht über eine erste klinische Prüfung von
Mianserin (GB 94), einem tetrazyklischen Antide-
pressivum, im offenen Versuch.
Arzneim.-Forsch. 23, 1808 - 1813 (1973)

Fleischhauer, J.; Riezen, H. van:
Untersuchungen zum klinischen und pharmakologischen
Wirkungsbild der tetrazyklischen Substanz Mianserin.
Arzneim.-Forsch. 24, 1129 - 1131 (1974)

Forth, W.:

The dose effect relationship of drugs as an important basis for the clinical evaluation of safety of a new drug in phase I- Fundamental aspects and problems.

In: Kuemmerle, H. P.; Shibuya, T. K.; Kimura, E.: Problems of clinical pharmacology in therapeutic research: phase I.

Urban & Schwarzenberg, München (1977)

Giertz, H.:

Histamin, 5-Hydroxytryptamin, Kinine, slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A), Prostaglandine.

In: Forth, W.; Henschel, D.; Rummel, W.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Bibliographisches Institut Mannheim (1975), 144 - 166

Haring, C.:

Die klinische Prüfung von Psychopharmaka - ein Beitrag zur psychiatrischen Terminologie.

Arzneim.-Forsch. 14, 532 - 533 (1964)

Heimann, H.:

Methodologische Probleme bei der Effizienzprüfung von Psychopharmaka.

Arch. Psychiatr. Nervenkr. 220, 255 - 268 (1975)

Heimann, H.:

Prüfung psychotroper Substanzen am Menschen.

Arzneim.-Forsch. 24, 1341 - 1346 (1974)

Hippius, H.:

Entwicklung und Bedeutung der Pharmakotherapie der Psychosen.

Triangel. 16, 177 - 189 (1977)

Hoffmeister, F.:

Zur Frage pharmakologisch-klinischer Wirkungsbeziehungen bei Antidepressiva, dargestellt am Beispiel von Noxiptilin.

Arzneim.-Forsch. 19, 458 - 462 (1969a)

Hoffmeister, F.:

Methodische Probleme der Psychopharmakologie, dargestellt am Beispiel der Antidepressiva.

Arzneim.-Forsch. 19, 808 - 810 (1969b)

Hoffmeister, F.; Wuttke, W.:

Möglichkeiten des Erkennens und der Differenzierung zentral-nervöser Wirkungen von Pharmaka im Tierversuch unter besonderer Berücksichtigung verhaltenspharmakologischer Methoden.

Arzneim.-Forsch. 25, 1162 - 1178 (1975)

Honma, T.; Sasajima, K.; Ono, K.; Kitagawa, S.;

Inaba, Sh.; Yamamoto, H.:

Synthesis and preliminary pharmacology of a novel butyrophenone derivative, ID-4708,

Arzneim.-Forsch. 24, 1248 - 1256 (1974)

Honsbein, J.:

Cluster-Analyse als eine Methode zur Klassifizierung des Reiz-Antwortverhaltens von akustischen Neuronen in Insekten.

Diplomarbeit Lehrstuhl Allg. Zool., Ruhr-Universität Bochum (1975)

Janssen, P.A.J.; Niemegeers, C.J.E.:

Analysis of the influence of Haloperidol and pharmacologically related drugs on learned avoidance - escape habits of the Wistar rat in a "jumping box" situation.

Arzneim.-Forsch. 11 1037 - 1043 (1961)

Janssen, P.A.J.:

Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4'-Fluorobutyrophenon-Derivate

Arzneim.-Forsch. 11, 932 - 938 (1961)

Janssen, P. A. J.; Niemegeers, C. J.E.; Schellekens, K. H. L.:

Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquilizers) from animal data?

Arzneim.-Forsch. 15, Teil I, 104 - 117, Teil II, 1196 - 1206 (1965).

Janssen, P. A. J.:

Chemical and pharmacological classification of neuroleptics. In: Bobon, D. P.; Janssen, P. A.; Bobon, J.: Modern problems of pharmacopsychiatry.

5th Neuroleptics, S. Krager-Verlag (1970)

Jaskari, M. O.; Ahlfors, U. G.; Ginman, L.; Lydekne, K.; Tienari, P.:

Three double-blind comparative trials of Mianserine (ORG GB-94) and Amitriptyline in the treatment of depressive illness.

Pharmakopsych. 10, 101 - 103 (1977)

Kehrhahn, O.H.:

Das Verhalten männlicher Albinomäuse im Laufrad-Versuch.

Arzneim.-Forsch. 23, 981 - 991 (1973)

Kielholz, P.:

Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis.

Huber, Stuttgart (1971)

Kinnard, W.J.; Carr, C.J. :

A preliminary procedure for the evaluation of central nervous system depressants.

J. Pharmacol. exp. Therap. 121, 354 - 361 (1957)

Kostowski, W.:

Predicting the psychotropic properties of new drugs on the basis of experiments with animals. (Pol.)

Psychiatr. Pol. 10, 33 - 43 (1976)

Kranz, H.:

Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die praktische Psychiatrie und ihre Organisation.

Arzneim. Forsch. 19, 539 - 549 (1969)

Kraushaar, A.:

Zur Wirkungsanalyse analgetischer Substanzen.

Arzneim.-Forsch. 3, 247 - 251 (1953)

Kreiskott, H.:

Verhaltensänderungen durch psychotrope Substanzen
bei Versuchstieren.

Arzneim.-Forsch. 24, 1294 - 1297 (1974)

Kuschinsky, G.; Lüllmann, H.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

GTV Stuttgart 1972.

Lassen, J. B.; Petersen, E.; Kjellberg, B.; Olsson, S.O.:

Comparative studies of a new 5-HT-uptake inhibitor
and some tricyclic thymoleptics.

European J. Pharmacol. 32, 108 - 115 (1975)

Lewi, P. J.:

Spectral mapping, a technique for classifying biological
activity profiles of chemical compounds.

Arzneim.-Forsch. 26, 1295 - 1300 (1976a)

Lewi, P. J.; Bever, W. F. M. van; Janssen, P. A. J.:

Classification and discrimination for data analysis in
pharmacology.

European J. Pharmacol. 35, 403 - 407 (1976b)

Lewi, P. J.; Colpaert, F. C.:

On the classification of antidepressant drugs.

Psychopharmacology 49, 219 - 224 (1976c)

Lim, R. K. S.; Pindell, M. H.; Glass, H.G.; Rink, K.:
The experimental evaluation of sedative agents in
animals.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 64, 667 - 677 (1956)

Loew, D. M.; Taeschler, M.:

Wirkungsspektren von Psychopharmaka. In: Modern
problems of pharmacopsychiat., Vol. 1, Karger;
Basel (1968), 118 - 137

Loew, D. M.:

Methods of evaluation of anxiolytics.

In: Vinar, O.; Votava, Z.; Bradley, P.B.: Advances in
neuro-psychopharmacology.

North-Holland Publ. Comp. Amsterdam (1971), 155 - 166

Matussek, N.:

Wirkungsmechanismen antidepressiver Pharmaka.

Nervenarzt. 35, 541 - 543 (1964)

Matussek, N.; Greil, W.:

Biochemische Wirkungsmechanismen und Pharmako-
kinetik von Psychopharmaka.

Arzneim.-Forsch. 25, 1178 - 1184 (1975)

Menge, H.G.; Brand, U.:

Untersuchungen über die Stereotypien nach Amphetamin
und Apomorphin sowie deren pharmakologische Beein-
flussung.

Psychopharmacologia (Berl.) 21, 212 - 228 (1971)

Metyšová, J.; Metyš, J.; Votava, Z.:
Pharmakologische Eigenschaften der 6,11-Dihydro-
dibenz (b,e) thiepin-Derivate.
Arzneim.-Forsch. 1. Mitteilung 13, 1039 - 1043 (1963)

Minck, K.; Danneberg, P.; Knappen, F.:
Wirkungen von Psychopharmaka auf das Explorationsverhalten
von Mäusen.
Psychopharmacologia (Berl.) 39, 245 - 257 (1974)

Modestin, J.; Petrin, A.:
Beziehung zwischen Pharmakonzentration und klinischer
Wirkung von Neuroleptika und Antiderpessiva.
Int. J. Clin. Pharmacol. 13, 11 - 21 (1976)

Møller Nielsen, I.; Pedersen, V.; Nymark, M.; Franck, K. F.;
Boeck, V.; Fjalland, B.; Christensen, A. V.:
The comparative pharmacology of Flupenthixol and
some reference neuroleptics.
Acta pharmacol. et toxicol. 33, 353 - 362 (1973)

Møller Nielsen, I.:
Pharmacological vs. clinical physiognomy of
neuroleptics, with special reference to their
sedative and antipsychotic effects .
Acta Psychiatr. Belg. 473 - 484 (1974)

Müller-Oerlinghausen, B.:
Phase I studies of new psychotropic compounds.
In: Kummerle, H.P.; Shibuya, T.K.; Kimura, E.
Problems of clinical pharmacology in therapeutic
research: Phase I
Urban & Schwarzenberg, München (1977)

Niemegeers, C. J. E.; Nueten, J. M. van; Janssen, P. A. J.
Azaperone, a sedative neuroleptic of the butyrophenone
series with pronounced anti-aggressive and anti-shock
activity in animals.

Arzneim.-Forsch. 24, 1798 - 1806 (1974)

Nieschulz, O; Popendiker, K.; Hoffmann, I.:
Weitere pharmakologische Untersuchungen über N-Methyl-
piperidyl(3)-methyl-phenothiazin.

Arzneim.-Forsch. 5, 680 - 695 (1955)

Orcutt, J.A.; Michaelson, S.M.; Prytherch, J.P.
The inhibition of nicotine-induced convulsions in the rat
Arch. int. Pharmacodyn. 146, 238 - 244 (1963)

Pöldinger, W.:

Ein Neurolepticum mit antidepressiver Wirkung,
"Taractan" (Ro 4 - 0403).

Praxis 49, 468 - 472 (1960)

Pöldinger, W.:

Über die "antipsychotische Wirkung" verschiedener
Psychopharmaka.

Ther. Umschau 20, 143 - 145 (1963)

Pöldinger, W.:

Kompendium der Psychopharmakotherapie.

Hoffmann-La Roche A.G., Grenzach/Baden (1971)

Pollock, B.:

Optisch evozierte Potentiale am wachen Kaninchen.
Modifizierte Aufnahmetechnik und ihre Anwendung
für die Klassifikation von Psychopharmaka mit Hilfe
der schrittweisen Diskriminanzanalyse.

Dissertation Med. Fak. Universität Münster (1977)

Randall, L. O.; Kappell, B.:

Pharmacological activity of some benzodiazepines
and their metabolites.

The Benzodiazepines, Raven Press, New York (1973), 27 - 36

Randrup, A.; Munkvad, I.:

Behavioural stereotypes induced by pharmacological agents.
Pharmakopsych. 1, 18 - 26 (1968)

Ribbentrop, A.; Schaumann, W.:

Pharmakologische Untersuchungen mit Doxepin, einem
Antidepressivum mit zentral anticholinerg und
sedierender Wirkung.

Arzneim.-Forsch. 15, 863 - 868 (1965)

Richter, W.:

Estimation of anticholinergic drug effects in mice
by antagonism against pilocarpine-induced salivation.
Acta pharmacol. et toxicol. 24, 243 - 254 (1966)

Riezen, H. van; Burg, W. J. van der; Berendsen, H.;
Jaspar, M.-L.:

OI-77, a new tricyclic antidepressant.

Arzneim.-Forsch. 23, 1295 - 1301 (1973)

Riezen, H. van; Behagel, H.; Chafik, M.:
Development of psychotropic drugs.
Psychopharmacological Bulletin II, 10 - 15 (1975)

Schach, S.:
Rechenprogramm: Wirksamkeitsvergleich nach Finney.
Programmiert auf IBM 370/155 (1976)

Schaumann, W.; Ribbentrop, A.:
Interferenz der zentralen anticholinergen Wirkung
bei der tiereexperimentellen Prüfung potentieller
Antidepressiva .
Arzneim.-Forsch. 16, 646 - 649 (1966)

Selbach, H.:
Die Bedeutung der Neuro-Psychopharmakologie für
die Methodologie und Theorienbildung in der
psychiatrischen Forschung.
Arzneim.-Forsch. 19, 536 - 538 (1969)

Späth, H.:
Cluster-Analyse-Algorithmen .
R. Oldenburg-Verlag, München (1975)

Spencer, P. S. J.:
Animal models for screening new agents.
Br. J. Clin. Pharmac. 3, 5 - 12 (1976)

Stille, G.:
Arousalhemmung und Katalepsie bei Neuroleptica.
Arzneim.-Forsch. 16, 255 - 256 (1966)

Stille, G.; White, T.:

Correlation between pharmacology and clinic.

In: Vinar, O.; Votava, Z.; Bradley, P.B.;

Advances in neuro-psychopharmacology

North-Holland, Publ. Comp., Amsterdam (1971), 167 - 177

Stille, G.; Hippius, H.:

Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika

Pharmako. psychiat. 4, 183 - 191 (1971)

Taylor, M.; Goudie, A.J.; Mortimore, S.; Wheeler, T.J.:

Comparison between behaviours elicited by high doses of
Amphetamine and Fenfluramine: Implications for the
concept of stereotypy.

Psychopharmacologia (Berl.) 40, 249 - 258 (1974)

Turan, M.; Itil, M.D.:

Quantitative pharmaco-elektroencephalography in the
discovery of a new group of psychotropic drugs.

Wis. nerv. Syst. 33, 557 - 559 (1972)

Turner, R.A.:

Screening methods in pharmacology.

Academic Press, New York (1965) 88 pp.

Vinař, O.; Kršiak, M.:

Prediction of neuroleptic effects from animal data

In: Forrest, I.S.; Carr, C.J.; Usdin, E.: The
phenothiazines and structurally related drugs.

Raven Press, New York (1974), 675 - 683

Wohlfarth-Ribbentrop, A.; Schaumann, W.:
Tierexperimenteller Vergleich der tranquillisierenden
Wirkung von Doxepin mit bekannten Psychopharmaka.
Arzneim.-Forsch. 19, 2012 - 2015 (1969)

Zetler, G.:
Die antikataleptische Wirksamkeit einiger Antidepressiva
(Thymoleptica).
Arzneim.-Forsch. 13, 103 - 109 (1963)

8. Lebenslauf

Am 10.12.47 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Erwin Fuchs und seiner Ehefrau Marianne Fuchs, geb. Maliszewska, in Kattowitz O/S geboren. Die Volksschule (1954 - 1961) besuchte ich in Kattowitz, das Chemie-Technikum (1961 - 1966) in Königshütte. Das Studium auf der Landwirtschaftlichen Universität Warschau begann ich 1967 und schloß mit dem Diplom auf dem Gebiet der Ernährungsphysiologie des Menschen im Jahre 1972 ab. Meine berufliche Erfahrung machte ich durch Arbeit auf folgenden Gebieten:

Abwässeranalyse und Umweltschutz (7 Monate), Abwasserinstitut. Kattowitz (1966 - 1967)

Psycho-Neuropharmakologie (1973 - 1976), Pharmazeutische Fabrik Dr. Thiemann GmbH, Lünen

Screening II - Kreislauf (1976 - 1977), Pharmazeutische Fabrik Dr. Thiemann GmbH, Lünen

Erweitertes Screening Psychopharmakologie (ab 1978), Firma E. Merck, Darmstadt.

Seit 1975 begann ich meine Promotionsarbeit, die von Prof. Dr. J. Schwartzkopff, Lehrstuhl für Allgemeine Zoologie, und Prof. Dr. W. Forth, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie an der Ruhr-Universität Bochum, betreut wurde.

X

Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde in den Laboratorien der Dr. Thiemann GmbH, Lünen, unter Leitung von Dr. med. P. Bock durchgeführt. Beratung bei biometrischen Problemen erhielt ich von Prof. Dr. S. Schach, Lehrstuhl für Mathematische Statistik I der Universität Dortmund. Dort wurden in Zusammenarbeit mit K. Bauer die Rechenarbeiten durchgeführt.

Zusammenstellung der bisher publizierten Arbeiten:

1. Fuchs, A.; Brzozowska, E.; Zalewski, S.
Stabilität von Ascorbinsäure in verschiedenen Gerichten und ihre organoleptische Qualität während ihrer technologischen Bearbeitung. (Pol.)
Przegląd Gastronomiczny 28, 19 - 21 (1973)
2. Bock, P.R.; Pollock, B.; Fuchs, A.M.; von Schmude, D.
Modified method for recording cortical and subcortical visually evoked potentials in the conscious rabbit with chronically implanted electrodes.
Arzneim.-Forsch. 25, 1746 - 1766 (1975)
3. Pollock, B.; Bock, P.R.; Fuchs, A.M.; Lohaus, R.
Visually evoked potentials in cortical and subcortical brain structures of conscious rabbits with chronically implanted electrodes. Standardized normal values and the influence of some psychopharmacological agents on them.
Arzneim.-Forsch. 26, 327 - 334 (1976)
4. Bock, P.R.; Pollock, B.; Schach, S.; Fuchs, A.; Lohaus, R.
Classification of psychoactive drugs by visually evoked potentials in rabbits by means of multiple discriminant analysis. A possible way of predicting the clinical efficacy of new psychoactive drugs.
Arzneim.-Forsch. 26, 1308 - 1320 (1976)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. rer. nat J. Schwartzkopff meinen besten Dank für die Annahme und Führung der Arbeit aussprechen.

Herrn Prof. Dr. med. W. Forth danke ich herzlichst für die wertvollen Ratschläge, Betreuung und jederzeit erfolgte Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden in den Laboratorien der chemisch pharmazeutischen Fabrik Dr. Thiemann GmbH durchgeführt. Für die Überlassung der Daten möchte ich der Geschäftsführung danken; ebenso danke ich recht herzlich allen Mitarbeitern der Dr. Thiemann GmbH, die bei der Durchführung der Versuche mitgewirkt haben, insbesondere Frau Teriet, Frau Zurhove und Herrn Lohaus.

Die Clusteranalyse wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. S. Schach und Frau K. Bauer an der Abteilung Statistik der Universität Dortmund durchgeführt. Für die wertvolle Zusammenarbeit und eingehende Beratung bei statistischen Fragen möchte ich mich recht herzlich bedanken.

Für die Unterstützung und zahlreichen Anregungen bei der Entstehung der Arbeit danke ich Herrn Dr. med. P.R. Bock. Ebenso möchte ich den Herren Dr. med. Schorscher, Dr. med. vet. J. Harting und Dr. med. B. Pollock für ihre wertvollen Hinweise und kritischen Stellungnahmen meinen besten Dank aussprechen.

